

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juli 2006 (27.07.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/077013 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 491/044 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/000047

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. Januar 2006 (05.01.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 002 500.5 19. Januar 2005 (19.01.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUDOK, Manfred

[DE/DE]; Eberlestrasse 28, 65817 Eppstein/Ts. (DE). MATTER, Hans [DE/DE]; Feldberggring 37, 63505 Langenselbold (DE). HOFMEISTER, Armin [DE/DE]; Am Doktorweg 6, 55278 Dexheim (DE).

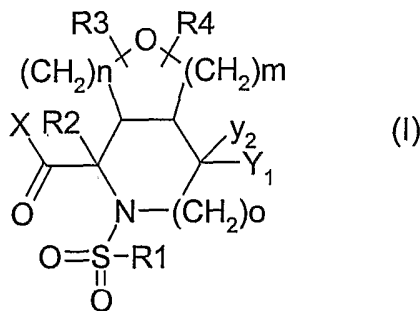
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TETRAHYDROFURANE DERIVATIVES FOR USE AS INHIBITORS OF MATRIX METALLOPROTEINASES

(54) Bezeichnung: TETRAHYDROFURANDERIVATE ALS INHIBITOREN VON MATRIX-METALLOPROTEINASEN



(57) Abstract: The compounds of formula (I) are suitable for producing drugs for use in the prophylaxis and therapy of diseases which are associated with an increased matrix metalloproteinase activity. Examples of such diseases are degenerative articular diseases such as osteoarthritis, spondylosis, chondroporosis after articular trauma or prolonged joint immobilization after meniscus or patella injuries or rupture of a ligament, or a disease of the connective tissue such as collagenoses, periodontal diseases, defective wound healing, or chronic diseases of the locomotor system such as inflammatory, immunologically or metabolically mediated acute or chronic arthritides, arthropathies, myalgias or disorders of the bone metabolism or an ulceration, atherosclerosis or stenosis or an inflammatory disease or a tumor disease, tumor metastatic spread, cachexia, anorexia or septic shock.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören Erkrankungen wie eine degenerative Gelenkerkrankung beispielsweise Osteoarthritis, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenkrauma oder längerer Gelenkruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, oder eine Erkrankung des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen, oder eine chronische Erkrankung des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute oder chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien oder Störungen des Knochenstoffwechsels oder eine Ulceration, Atherosklerose oder Stenose oder eine entzündliche Erkrankung oder eine Krebserkrankung, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie oder septischer Schock.

WO 2006/077013 A1



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Tetrahydrofuran-derivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen

Die Erfindung betrifft neue Derivate bicyclischer Tetrahydrofuran-Iminosäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metalloproteinasen (MMP's). Die MMP's bilden eine Gruppe von Zn-abhängigen Enzymen, die am biologischen Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (D. Yip et al. in *Investigational New Drugs* 17 (1999), 387-399 und Michaelides et al. in *Current Pharmaceutical Design* 5 (1999) 787-819). Diese MMP's sind insbesondere fähig, fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen, sowie Proteoglycane abzubauen, die beide wichtige Matrixbestandteile darstellen. MMP's sind beteiligt an Prozessen der Wundheilung, der Tumorinvasion, Metastasenwanderung sowie an Angiogenese, multipler Sklerose und Herzversagen (Michaelides Seite 788; siehe oben). Insbesondere spielen sie eine wichtige Rolle beim Abbau der Gelenkmatrix in der Arthrose und der Arthritis, sei es nun die Osteoarthritis, Osteoarthritis oder die rheumatoide Arthritis.

Die Aktivität der MMP's ist weiterhin essentiell für viele der Prozesse, die bei der atherosklerotischen Plaque-Bildung eine Rolle spielen, wie die Infiltration inflammatorischer Zellen, der glatten Muskelzell-Migration sowie Proliferation und Angiogenese (S. J. George, *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2000), 9 (5), 993-1007). Weiterhin kann die Matrix-Degradation durch MMPs Plaque-Instabilitäten bis hin zu Rupturen verursachen, was zu den klinischen Symptomen der Atherosklerose, instabilen Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann (E. J. M. Creemers et al, *Circulation Res.* 89, 201-210 (2001)). Insgesamt betrachtet kann die gesamte MMP-Familie alle Komponenten der extrazellulären Matrix der Blutgefäße abbauen; deshalb ist deren Aktivität in starkem Maße Regulationsmechanismen in normalen Blutgefäßen unterworfen. Die erhöhte MMP-Aktivität während der Plaque-Bildung und Plaque-Instabilität wird durch erhöhte Cytokin- und Growth-Faktor-stimulierte Gen-Transkription, erhöhte Zymogen-Aktivierung und eine Imbalance des MMP-TIMP-Verhältnisses verursacht (Tissue inhibitors of metalloproteases). Deshalb erscheint es einleuchtend, dass eine MMP-Inhibierung oder die Wiedererlangung der MMP-TIMP-Balance hilfreich sein wird in der Behandlung der atherosklerotischen Erkrankungen. Ebenso wird es

immer deutlicher, dass neben der Atherosklerose auch weitere kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine erhöhte MMP-Aktivität zumindest mitverursacht werden, wie beispielsweise Restenose, dilatierte Cardiomyopathie und der schon erwähnte Myokardinfarkt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation synthetischer Inhibitoren in experimentellen

5 Tiermodellen dieser Erkrankungen deutliche Verbesserungen erzielt werden konnten, z. B. betreffend Bildung atherosklerotischer Läsionen, Neointima-Bildung, Linksventrikuläres Remodelling, Dysfunktion der Pumpleistung oder Infarkt-Heilung. In verschiedenen präklinischen Studien mit MMP-Inhibitoren zeigte sich bei detaillierter Gewebsanalyse eine

10 reduzierte Kollagen-Schädigung, verbessertes extrazelluläres Matrix-Remodelling und verbesserte Struktur und Funktion von Herzmuskel und Gefäßen. Von diesen Prozessen werden insbesondere die Matrix-Remodelling-Prozesse und MMP-regulierte Fibrosen als wichtige Komponenten im Fortschreiten von Herzerkrankungen (Infarkt) angesehen (Drugs 61, 1239-1252 (2001)).

15 MMP's spalten Matrixproteine wie Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin sowie prozessieren (d. h. aktivieren oder deaktivieren) durch eine Spaltung eine Vielzahl weiterer Proteine und Enzyme unter physiologischen Bedingungen, so daß Ihnen eine wichtige Rolle im gesamten Organismus zukommt, mit besonderer Bedeutung im Bindegewebe und Knochen.

20 Eine Vielzahl verschiedener Inhibitoren der MMP's sind bekannt (EP 0 606 046; WO 94/28889; WO 96/27583; oder auch Übersichten wie Current Medicinal Chemistry 8, 425-74 (2001), Current Medicinal Chemistry 11, 2911-2977 (2004) oder Current Opinion in Drug Discovery & Development 7, 513-535 (2004). Nach den ersten klinischen Studien an Menschen hat sich nun

25 gezeigt, dass MMP's Nebenwirkungen hervorrufen. Die hauptsächlich genannten Nebenwirkungen sind muskuloskeletale Schmerzen oder Arthralgien. Der Stand der Technik besagt eindeutig, dass selektivere Inhibitoren diese genannten Nebenwirkungen reduzieren können (Yip, Seite 387, siehe oben). Besonders hervorzuheben ist dabei eine Spezifität gegenüber MMP-1, da mit der Hemmung von MMP-1 offensichtlich die unerwünschten

30 Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

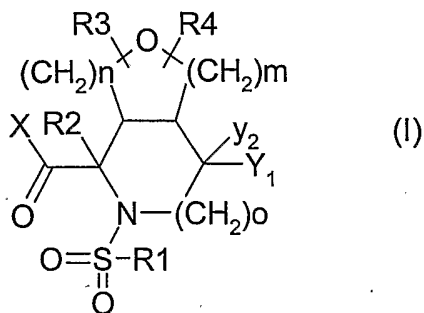
Nachteil der bekannten Inhibitoren der MMP's sind daher häufig die mangelnde Spezifität. Die meisten MMP-Inhibitoren hemmen viele MMP's gleichzeitig, weil die katalytische Domäne der

MMP's eine ähnliche Struktur aufweist. Demzufolge wirken die Inhibitoren in unerwünschter Weise auf die Enzyme, auch solche mit vitaler Funktion, ein (Massova I, et al., The FASEB Journal (1998) 12, 1075-1095).

5 Strukturell betrachtet lassen sich die meisten Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren in Sulfonamide und Sulfone einteilen, die eine Zink-bindende Gruppe tragen. Besonders bevorzugt ist dabei die Carbonsäure- und ganz besonders die Hydroxamsäure-Gruppe. Die Eigenschaften sind im Detail etwa in den oben angeführten Übersichtsartikeln beschrieben. Die Gruppe der Sulfonamide ist dadurch gekennzeichnet, dass als strukturelle Basis oft ein
 10 Amino- oder Iminocarbonsäure-Grundgerüst genutzt wird. Auch werden bicyclische Iminosäuregrundgerüste eingesetzt, besonders in Kombination mit phenylischen Ringsystemen. Dagegen sind bislang nur vergleichsweise wenige heterobicyclische Iminosäure-Grundgerüste in MMP-Inhibitoren zu finden, insbesondere, wenn man sauerstoffhaltige Heteroaryle, also Furane, betrachtet. Diese bicyclischen Furansysteme
 15 wurden beispielsweise in EP 0803505, EP 1065209, EP 1217002 oder in WO 99/06410 beschrieben und werden auch in ähnlicher Form in PCT/US02/26018 offenbart.

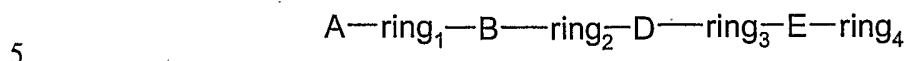
In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewebserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Derivate starke
 20 Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2, MMP-3 MMP-8, MMP-9 und MMP-13 sind, gleichzeitig aber MMP-1, das möglicherweise für die Nebeneffekte verantwortlich ist, wesentlich weniger gehemmt wird.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



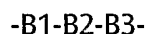
und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für



A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest



10 stehen, worin

B1 für $-(CH_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für $-(CH_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

- 15
- 1) $-C(O)-$
 - 2) $-(C_2-C_4)$ -Alkenylen,
 - 3) $-S(O)_x-$, wobei x die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
 - 4) $-N(R_6)-$, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
 - 5) $-N(R_6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie

20

 - 6) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
 - 7) $-N(R_6)-SO_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 - 8) $-SO_2-N(R_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,

25

 - 9) $-N(R_6)-SO_2-N(R_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 - 10) $-N(R_6)-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
 - 11) $-O-C(O)-N(R_6)-$,
 - 12) $-NH-C(O)-O-$,

30

 - 13) $-O-$,
 - 14) $-C(O)-O-$,

- 15) -O-C(O)-,
 16) -O-C(O)-O-,
 17) -O-CH₂-C(O)-,
 18) -O-CH₂-C(O)-O-,
 5 19) -O-CH₂-C(O)-N(R6)-, worin R6 wie oben definiert ist,
 20) -C(O)-CH₂-O-,
 21) -O-C(O)-CH₂-O-,
 22) -N(R6)-C(O)-CH₂-O-, worin R6 wie oben definiert ist,
 23) -O-(CH₂)_s-O-, worin s die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
 10 24) -O-(CH₂)_t-N(R6)-, worin t die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben
 definiert ist,
 25) -N(R6)-(CH₂)_u-O-, worin u die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben
 definiert ist,
 26) -N(R6)-N(R6)-, worin R6 wie oben definiert ist,
 15 27) -N=N-,
 28) -N(R6)-CH=N-, worin R6 wie oben definiert ist,
 29) -N=CH-N(R6)-, worin R6 wie oben definiert ist,
 30) -N(R6)-C(R7)=N-, worin R6 wie oben definiert ist und R7 -NH-R6 bedeutet,
 31) -N=C(R7)-N(R6)-, worin R6 wie oben definiert ist und R7 -NH-R6 bedeutet, oder
 20 32) -(C₂-C₆)-Alkinylen, steht,

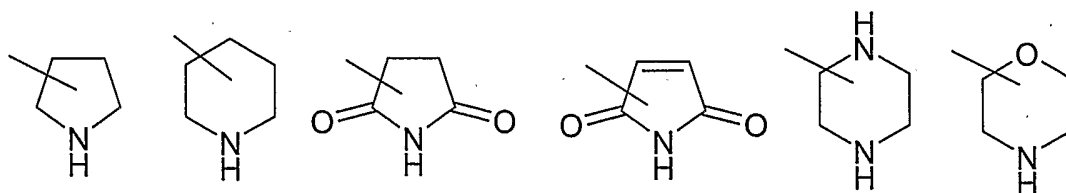
ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) kovalente Bindung,
 2) -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
 25 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, steht,

ring4 für

- 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
 30 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin der Het-Ring unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder

3) für einen der folgenden Reste



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

- 5 G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Halogen,
 - 3) =O,
 - 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
 - 10 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
 - 6) Het-Ring,
 - 7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
 - 15 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring substituiert ist,
 - b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
 - c) Het-Ring, bedeutet,
 - 8) $-C(S)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
 - 20 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
 - b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
 - 25 c) Het-Ring, bedeutet,
 - 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist, bedeutet,
 - 11) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
 - a) Wasserstoffatom,

- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
- c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
- 5 d) Het-Ring,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, oder
- 10 e)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
- e)3) Het-Ring, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist,
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
- 15 g)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
- g)3) Het-Ring bedeutet, oder
- h) $-C(S)-NH-R_{14}$, worin R_{14} wie oben definiert ist, bedeutet,
- 20 12) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$ oder
- 25 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
- c) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, oder
- 30

- 17) $-\text{SO}_2\text{-N(R12)-R16}$, worin R12 wie oben definiert ist und R16 wie unten definiert ist, steht,
- X für $-\text{OH}$ oder $-\text{NH-OH}$ steht,
- m für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht,
- 5 n für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht und mit der Maßgabe, dass die Summe aus m und n zwei beträgt,
- o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,
- Y1 und Y2 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 10 2) Halogen,
 - 3) $-\text{CN}$,
 - 4) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$, $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ oder Het-Ring substituiert ist,
 - 15 5) $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$,
 - 6) Het-Ring,
 - 7) $-\text{C(O)-O-R10}$, worin R10 wie oben definiert ist,
 - 8) $-\text{C(S)-O-R10}$, worin R10 wie oben definiert ist,
 - 9) $-\text{C(O)-NH-R11}$, worin R11 wie oben definiert ist,
 - 20 10) $-\text{C(S)-NH-R11}$, worin R11 wie oben definiert ist,
 - 11) $-\text{O-R12}$, worin R12 wie oben definiert ist,
 - 12) $-\text{O-C(O)-R10}$, worin R10 wie oben definiert ist,
 - 13) $-\text{C(O)-R10}$, worin R10 wie oben definiert ist,
 - 14) $-\text{S(O)}_w\text{-R12}$, worin R12 wie oben definiert ist und w die ganzen Zahlen Null, 1, 25 oder 2 bedeutet,
 - 15) $-\text{N(R15)-R12}$, worin R15 wie oben definiert ist, oder
 - 16) $-\text{SO}_2\text{-N(R12)-R16}$, worin R12 wie oben definiert ist und
 - R16 für
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach

30 durch $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$, $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ oder Het-Ring substituiert ist, steht,

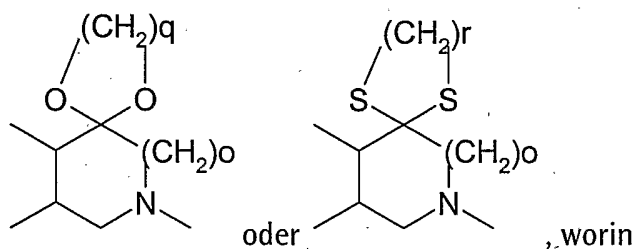
- c) $-C(O)-O-R_8$, worin R_8 wie unten definiert ist,
 d) $-O-R_8$, worin R_8 die unten definiert ist, oder
 e) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, steht, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen

- 5 a) $=O$,
 b) $=S$,
 c) $=N-R_{17}$, worin R_{17}
 c)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder
 zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl,
 10 $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
 c)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
 c)3) Wasserstoffatom oder
 c)4) Het-Ring bedeutet, oder
 d) $=N-O-R_{17}$, wobei R_{17} wie oben definiert ist, oder

- 15 Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils
 gebunden sind einen $-(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder
 ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
 $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Halogen substituiert ist, oder

- 20 Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden
 sind eine Teilstruktur der Verbindung der Formel I



- q und r unabhängig voneinander für die ganze Zahl 2, 3 oder 4 stehen und die Reste
 $-(CH_2)_q-$ oder $-(CH_2)_r-$ unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Halogen substituiert sind,

- 25 R_2 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
- 3) $-C(O)-O-R_8$, worin R_8
- 5 a) Wasserstoffatom,
 b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist,
 c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
 d) Het-Ring bedeutet,
- 10 4) $-O-R_8$, worin R_8 die oben genannte Bedeutung hat,
 5) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
 6) $-Halogen$,
 7) $-NO_2$,
 8) $-CN$, stehen, oder
- 15 9) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-Ring, worin der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch G substituiert ist,
 10) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen $-(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl-Ring, oder
- 20 11) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Het-Ring, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest

$-B_1-B_2-B_3-$

30 stehen, worin

B_1 für $-(CH_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für $-(\text{CH}_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,
mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

- 1) $-\text{C}(\text{O})-$
- 5 2) $-(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{-Alkenylen}$,
- 3) $-\text{S}(\text{O})_x-$, wobei x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 4) $-\text{N}(\text{R}_6)-$, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- 5) $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{Y})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 10 6) $-\text{C}(\text{Y})\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 7) $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-SO}_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 8) $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 9) $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-SO}_2\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 15 10) $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{Y})\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 11) $-\text{O}\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_6)-$,
- 12) $-\text{NH}\text{-C}(\text{O})\text{-O}-$,
- 13) $-\text{O}-$,
- 20 14) $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-$,
- 15) $-\text{O}\text{-C}(\text{O})-$,
- 16) $-\text{O}\text{-C}(\text{O})\text{-O}-$,
- 17) $-\text{O}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})-$,
- 18) $-\text{O}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-O}-$,
- 25 19) $-\text{O}\text{-CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 20) $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-O}-$,
- 21) $-\text{O}\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-O}-$,
- 22) $-\text{N}(\text{R}_6)\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-O}-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 23) $-\text{O}\text{-}(\text{CH}_2)_s\text{-O}-$, worin s die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
- 30 24) $-\text{O}\text{-}(\text{CH}_2)_t\text{-N}(\text{R}_6)-$, worin t die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

- 25) $-N(R6)-(CH_2)_u-O-$, worin u die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 26) $-N(R6)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 27) $-N=N-$,
- 5 28) $-N(R6)-CH=N-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 29) $-N=CH-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet,
- 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet, oder
- 32) $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen, steht,
- 10 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) kovalente Bindung,
 - 2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
 - 15 oder
 - 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranly, Benzothiofuranly, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-
 - 20 Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanly, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranly, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanly, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanly, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny,
 - 25 Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranly, Isochromanly, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl,
 - 30 Oxazolidiny, Oxothiolanly, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenazinyl, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidiny, Piperidyl, Pteridiny, Purynyl, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny,

5 Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl,
 Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl,
 Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll,
 Tetrahydrochinolinyll, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-
 10 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl,
 Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-
 Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und diese Reste
 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G
 10 substituiert sind,

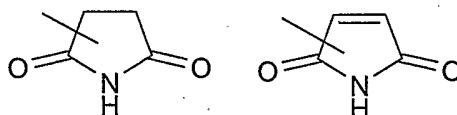
mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für $-(C_6-C_{14})$ -
 Aryl oder Het-Ring steht, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,

ring4 für

- 1) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-
 15 Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
- 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe
 Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyll, Aziridinyl, Benzimidazalinyll, Benzimidazolyl,
 20 Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,
 Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-
 Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyll, Chinolinyll, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll,
 Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll, Deca-hydrochinolinyll,
 Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyll,
 Dihydrofuranlyll, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl,
 25 Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyll, Indolizinyll,
 Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyll,
 Isoindolyl, Isochinolinyll (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyll, 2-Isothiazolinyll,
 Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyll, 2-Isoxazolinyll, Morpholinyl,
 Naphthyridinyll, Octahydroisochinolinyll, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-
 30 Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyll, Oxazolyl,
 Oxazolidinyll, Oxothiolanyl, Phenanthridinyll, Phenanthrolinyll, Phenazinyl,
 Phenothiazinyl, Phenoxathiinyll, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl,

Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

3) für einen der folgenden Reste



steht und diese Reste unsubstituiert oder einfach durch G substituiert sind,

- 15 G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Halogen,
 - 3) =O,
 - 4) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkinyll, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
 - 5) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
 - 6) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - 7) -C(O)-O-R₁₀, worin R₁₀
 - a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkinyll, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
 - b) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,
 - 8) -C(S)-O-R₁₀, worin R₁₀ wie oben definiert ist,

- 9) -C(O)-NH-R11, worin R11
- a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
 - b) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 10) -C(S)-NH-R11, worin R11 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 11) -O-R12, worin R12
- a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
 - c) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
 - d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - e) -C(O)-O-R13, worin R13
 - e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
 - e)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,
 - f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist,
 - g) -C(O)-NH-R14, worin R14
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

g)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

h) $-C(S)-NH-R_{14}$, worin R_{14} wie oben definiert ist, bedeutet,

12) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,

5 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

14) $-NO_2$,

15) $-CN$,

16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_{15} für

10

a) Wasserstoffatom,

b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

c) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, steht, oder

15

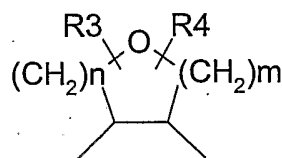
17) $-SO_2-N(R_{12})-R_{16}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_{16} wie unten definiert ist,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

m für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht,

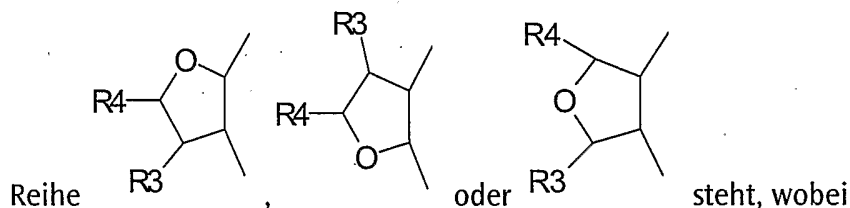
20 n für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht und mit der Maßgabe, dass die Summe aus m und n zwei beträgt,

o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,



die Teilstruktur der Verbindung der Formel I

für einen Rest aus der



25 R_2 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
- 5 3) $-C(O)-O-R_8$, worin R_8
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder ein- bis fünffach durch
 - 10 Fluor, substituiert ist,
 - c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder
 - d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 4) $-O-R_8$, worin R_8 die oben genannte Bedeutung hat,
- 5) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
- 15 6) -Halogen,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$, stehen, oder
- 9) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen Ring aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl,
- 20 Anthryl oder Fluorenyl, worin der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder
- 10) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen Cyclopentan-, Cyclohexyl- oder Cycloheptyl-Ring, oder
- 11) R_3 und R_4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Het-Ring aus der Reihe Thiophen, Furan, Thiazol oder
- 25 Oxazol, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist,

Y_1 und Y_2 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) Halogen,
- 30 3) $-CN$,

- 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, substituiert ist,
- 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- 5 6) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 8) $-C(S)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist,
- 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist,
- 10 11) $-O-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist,
- 12) $-O-(CO)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 13) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 14) $-S(O)_w-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und w die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 15 15) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15} wie oben definiert ist, oder
- 16) $-SO_2-N(R_{12})-R_{16}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und
- R₁₆ für
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, steht,
- 20 c) $-C(O)-O-R_8$, worin R_8 wie oben definiert ist,
- d) $-O-R_8$, worin R_8 die oben definiert ist, oder
- e) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, steht, oder
- 25 Y1 und Y2 bilden zusammen
- a) =O,
- b) =S,
- c) =N-R₁₇, worin R_{17}
- c)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder
- 30 zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl,

-(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,

c)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

c)3) Wasserstoffatom oder

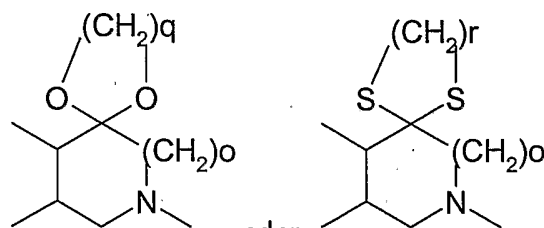
5

c)4) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet, oder

d) =N-O-R17, wobei R17 wie oben definiert ist, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind ein -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder Halogen substituiert ist, oder Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind eine Teilstruktur der Verbindung der Formel I

10



15

, worin q und r unabhängig voneinander für die ganze Zahl 2, 3 oder 4 stehen und die Reste -(CH₂)_q- oder -(CH₂)_r- unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder Halogen substituiert sind.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

A für -(C₀-C₄)-Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für -(C₀-C₂)-Alkylen oder den Rest

-B1-B2-B3-

25

stehen, worin

B1 für -(CH₂)_v- steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für -(CH₂)_w- steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

- 1) Ethenylen,
- 2) Ethinylen,
- 5 3) -C(O)-
- 4) -N(R6)-C(O)-, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- 5) -C(O)-N(R6)-, worin R6 wie oben definiert ist,
- 6) -O- oder
- 7) -S-,

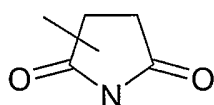
10 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) kovalente Bindung stehen,
- 2) Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind, oder
- 3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl,
15 Furanyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl, Naphthyl oder Het-Ring steht,

20 ring4 für

- 1) Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, oder zweifach durch G substituiert ist,
- 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, Morpholinyl,
25 Piperazinyl, Piperidyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder
- 3) für den folgenden Rest



30 steht und dieser Rest unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist,

- G für 1) Wasserstoffatom,

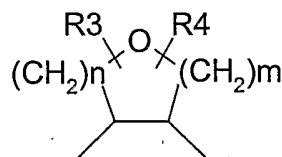
- 2) Br, Cl oder F,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, oder zweifach durch Br, Cl, F, Phenyl, Cyclopropyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- 5 4) Phenyl,
- 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- 10 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
- 15 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 20 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- 25 c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- 30 e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder

- e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist, oder
- g) -C(O)-NH-R14, worin R14
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
 - g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 9) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
- 10) -S(O)_p-R12, worin R12 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeutet,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN oder
- 13) -N(R15)-R12, worin R15
 - a) Wasserstoffatom oder
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R12 wie oben definiert ist, steht,

X für -OH oder -NH-OH steht,

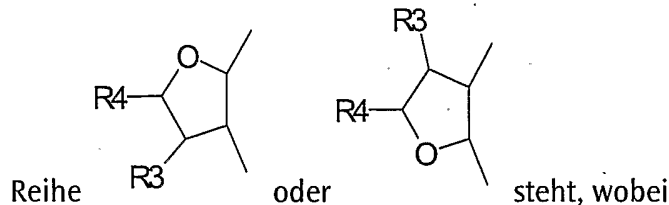
o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R2 für Wasserstoffatom oder Methyl steht,



die Teilstruktur der Verbindung der Formel I

für einen Rest aus der



R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder Methyl stehen

Y1 und Y2 sind gleich und stehen für Wasserstoffatom, oder

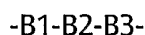
Y1 und Y2 bilden zusammen =O oder -O-CH₂-CH₂-O-.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

A für eine kovalente Bindung oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -Alkylen oder

5 den Rest



stehen, worin

B1 für $-(\text{CH}_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für $-(\text{CH}_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

10 mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

1) $-\text{C}(\text{O})-$

2) Ethinylen,

3) $-\text{S}-$,

15 4) $-\text{N}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{O})-$, worin R_6 Wasserstoffatom bedeutet,

5) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_6)-$, worin R_6 Wasserstoffatom bedeutet, oder

6) $-\text{O}-$ steht

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) kovalente Bindung stehen,

20 2) Phenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind, oder

3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Furanyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

25 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl oder Het-Ring steht,

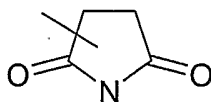
ring4 für

1) Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist,

30 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl

bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder

- 3) für den folgenden Rest



5 steht und dieser Rest unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist,

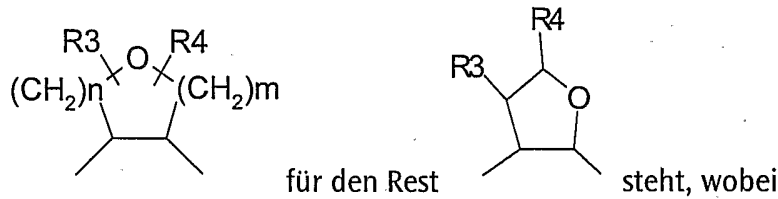
- G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, Phenyl, Cyclopropyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 4) Phenyl,
 - 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
 - a) Wasserstoffatom,

- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- c) Phenyl,
- 5 d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- 10 e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist, oder
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- 15 g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 20 9) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 10) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 11) $-NO_2$,
- 12) $-CN$ oder
- 25 13) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- a) Wasserstoffatom oder
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

R2 für Wasserstoffatom steht,

o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht und die Teilstruktur der Verbindung der Formel I

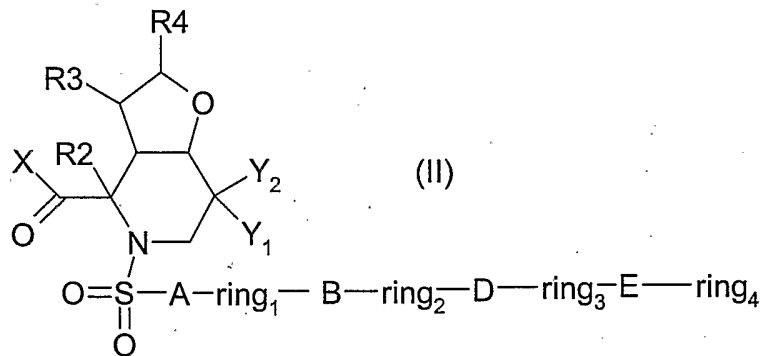


R3 und R4 gleich sind und für Wasserstoffatom stehen und

Y1 und Y2 sind gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel II, wobei



A für eine kovalente Bindung steht,

10 B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für eine kovalente Bindung oder den Rest -O- stehen,

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) kovalente Bindung stehen oder

2) Phenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder

15 zweifach durch G substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl steht,

ring4 für Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist,

20 G für 1) Wasserstoffatom,

2) Br, Cl oder F,

3) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl oder F substituiert ist,

- 4) -SO₂-Methyl,
- 5) -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl oder F substituiert ist, oder
- 6) -CN steht,

5 X für -OH oder -NH-OH steht, und

R₂, R₃, R₄, Y₁ und Y₂ gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I aus der Reihe

- 10 5-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydrofuro[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
5-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydrofuro[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid,
5-[4-(4-Fluorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
5-[4-(4-Fluorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid,
5-[4-(4-Cyanophenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
- 15 5-[4-(4-Methansulfonylphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
5-(4'-Fluorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid,
5-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-
carboxamid,
5-[4-(4-Chlorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid,
- 20 5-[4-(4-Cyanophenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid
oder 5-[4-(4-Methansulfonylphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-
hydroxy) carboxamid.

Unter dem Begriff "(C₁-C₆)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

- 25 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,
beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-
Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren
Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält,

- 30 beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-
Butylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-(CH₂)_n“, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet“ wird für n gleich Null eine kovalente Bindung, n gleich 1 der Rest Methylen und n gleich 2 der Rest Ethylen verstanden. Unter den Begriffen „-(CH₂)_m“, „-(CH₂)_v“ oder „-(CH₂)_w“ werden die analogen Reste wie bei „-(CH₂)_n“ verstanden.

- 5 Unter dem Begriff „-(C₂-C₄)-Alkenylen,“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge 1 oder 2 Doppelbindungen aufweisen, beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Iso-Propenylen, Iso-Butenylen oder Butenylen; die Substituenten an der Doppelbindung können, sofern die prinzipielle Möglichkeit besteht, E- oder Z-ständig angeordnet sein.
- 10 Unter dem Begriff „-(C₂-C₆)-Alkinylen,“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge 1 oder 2 Dreifachbindungen aufweisen, beispielsweise Ethinylen, Propenylen, Iso-Propinylen, Iso-Butylinylen, Butinylen, Pentinylen oder Isomere von Pentinylen oder Hexinylen oder Isomere von Hexinylen.
- 15 Wenn mehrere der Reste A, B, D, E, ring1, ring2 oder ring3 hintereinander für jeweils eine kovalente Bindung stehen sollten, so bleibt immer nur eine kovalente Bindung übrig und die anderen kovalenten Bindungen entfallen. Sollte beispielsweise A und ring1 jeweils eine kovalente Bindung darstellen, so entfällt eine kovalente Bindung und nur eine kovalente Bindung bleibt übrig. Sollten beispielsweise B, ring2, D und ring3 jeweils eine kovalente
- 20 Bindung darstellen, so entfallen drei kovalente Bindungen und nur eine kovalente Bindung bleibt übrig.

Unter dem Begriff "(C₃-C₆)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 6-gliedrigen Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl herleiten.

- 25 Unter dem Begriff "(C₅-C₇)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 5- bis 7-gliedrigen Monocyclen wie Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl herleiten.
- Unter dem Begriff „-S(O)_x“, wobei x ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet“ wird für x gleich Null der Rest „-S-“, x gleich 1 der Rest „-S(O)-“, und x gleich 2 der Rest „-S(O)₂-“ verstanden. Unter den Begriffen „-S(O)_p-“ oder „-S(O)_w“, werden die analogen Reste wie bei „-S(O)_x-“ verstanden.
- 30 Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum

Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „4- bis 15-gliedriger Het-Ring“ oder „Het-Ring“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander

5 verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten.

Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranly, Benzothiofuranly, Benzothiophenyl,

Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl,

10 Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanly, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranly,

Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanly,

2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanly, Furazanly, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-

Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranly, Isochromanly,

15 Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-

Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholinyl,

Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl,

1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxothiolanly,

Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenazinyl, Phenothiaziny, Phenoxathiiny,

20 Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Piperidyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranly,

Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl,

Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, 2H-

Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,

Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-

25 Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl,

Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl,

1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.

Bevorzugte Het-Ringe sind die Reste Benzofuranly, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl,

Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, Chinazoliny, Chinolinyl, Chinoxaliny,

30 Chromanly, Cinnolinyl, Furanly; wie 2-Furanly und 3-Furanly; Imidazolyl, Indolyl, Indazolyl,

Isochinolinyl, Isochromanly, Isoindolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Phthalazinyl,

Pteridinyl, Pyraziny, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridoimidazolyl, Pyridopyridiny,

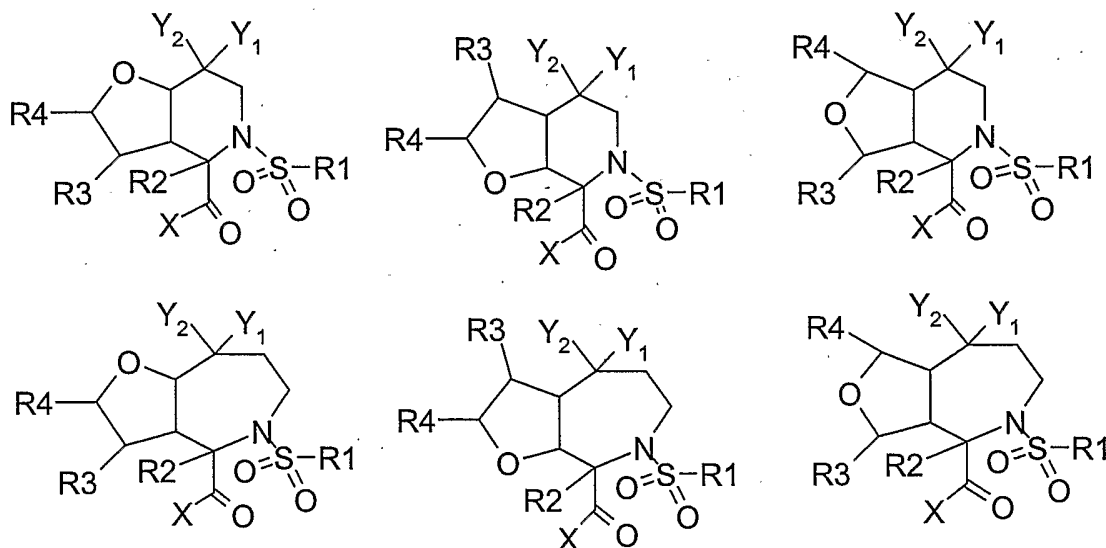
Pyridopyrimidinyl, Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrimidinyl, Pyrrolyl; wie 2-

Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Purinyl, Thiazolyl, Tetrazolyl oder Thienyl; wie 2-Thienyl und 3-Thienyl.

Unter dem Begriff „R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Het-Ring“ werden Ringsysteme verstanden mit 5-, 6- oder 7-Kohlenstoffatomen, die ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten wie Azepan, 1,4-Diazepan, Dioxazol, Dioxazin, Dioxol, 1,3-Dioxolen, 1,3-Dioxolan, Furan, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Morpholin, 1,2-Oxathiolan, 1,4-Oxazepan, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, Oxazol, Oxepan, Piperazin, Piperidin, Pyran, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyrazin, Pyrazinon, Pyridazin, Pyridazon, Pyridin, Pyridon, Pyrimidin, Pyrimidon, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydropyridin, Thiadiazin, Thiadiazol, 1,4-Thiazepan, 1,2-Thiazine, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,3-Thiazol, Thiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiepan, Thiomorpholin, Thiophen, Thiopyran, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol.

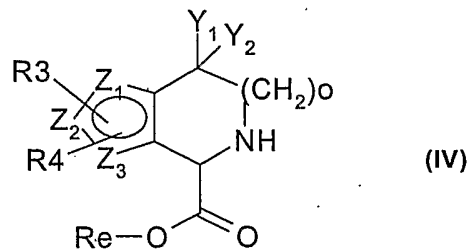
Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Für die Verbindung der Formel I ergeben sich die folgenden Strukturformeln:

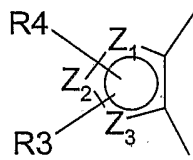


20 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel IV,

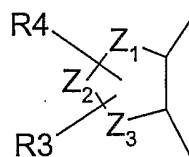
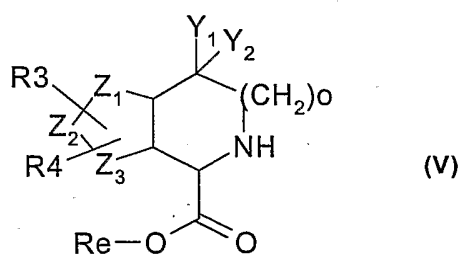


worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt, die Reste Y₁, Y₂, R₃, R₄ und o wie in der Verbindung der Formel I definiert sind und die Teilstruktur der Verbindung



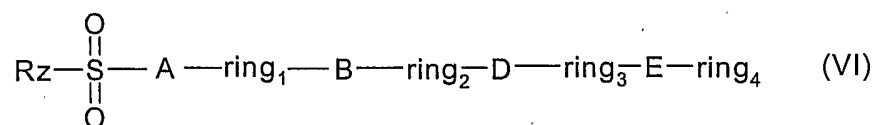
der Formel I ein ungesättigter Ring mit 5 Ringatomen ist, wobei eines der Ringatome Z₁, Z₂ oder Z₃ für ein Sauerstoffatom steht und die beiden anderen Ringatome für Kohlenstoffatome stehen, die unabhängig voneinander durch R₃ oder R₄ substituiert sind,

10 durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen zu einer Verbindung der Formel V umwandelt,



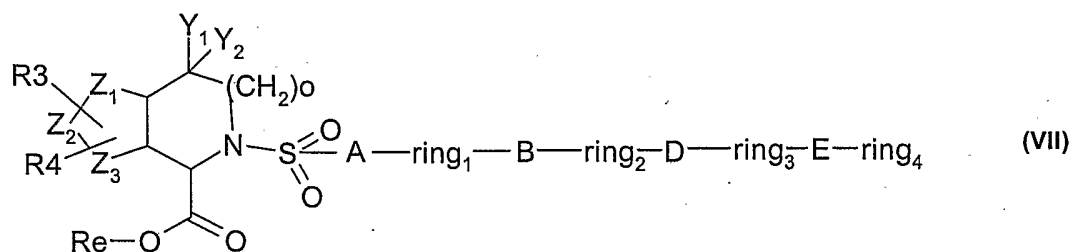
worin die Teilstruktur der Verbindung der Formel I ein gesättigter Ring mit 5 Ringatomen ist, wobei eines der Ringatome Z₁, Z₂ oder Z₃ für ein Sauerstoffatom steht und die beiden anderen Ringatome für Kohlenstoffatome stehen, die unabhängig voneinander durch R₃ oder R₄ substituiert sind, und die Reste Y₁, Y₂, R₃, R₄ und o wie in der Verbindung der Formel IV definiert sind,

b) anschließend die Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI,



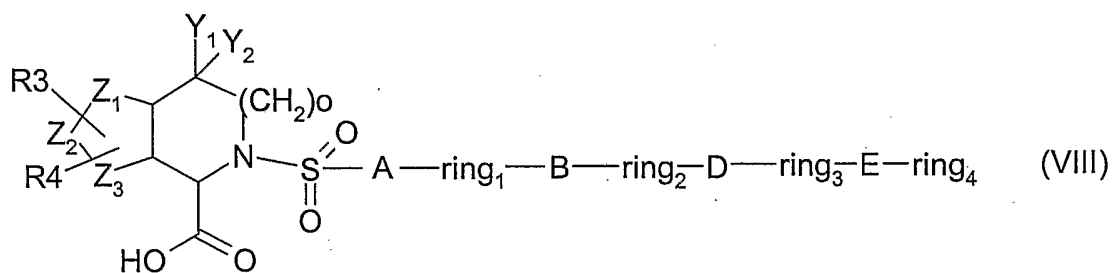
worin A, B, D, E und ring₁, ring₂, ring₃, ring₄ wie in Formel I definiert sind, und worin Rz Chloratom, Bromatom, Imidazolyl oder OH bedeutet,

in Gegenwart einer Base oder nach Silylierung mit einem geeigneten Silylierungsmittel oder 5 mit einem geeigneten wasserentziehenden Mittel für den Fall Rz = OH zu einer Verbindung der Formel VII umsetzt,



worin A, B, D, E, Re und ring₁, ring₂, ring₃ und ring₄ wie oben definiert sind, und

- 10 b) für den Fall Re = Ester eine nach a) hergestellte Verbindung der Formel VII mit einer Alkalilauge wie NaOH oder LiOH und anschließender Säurebehandlung zu der erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel I, worin X = OH ist, umsetzt, wobei gegebenenfalls vorher noch Modifikationen in einer der Seitenketten der Ringe ring₁-ring₄ vorgenommen wurden; oder den genannten Ester durch Behandlung mit 15 Mineralsäure wie Salzsäure zur freien Carbonsäure der Formel VIII umsetzt



oder anschließend die Verbindung der Formel VIII in die Hydroxamsäure, worin X = NH-OH ist, der Formel I umwandelt,

- 20 c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren

Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftritt, oder

5

- d) die nach den Verfahren b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

10

Verbindungen der Art der Formeln IV bis VIII stellen bicyclische Verbindungen dar, die einen funktionalisierten Rings mit sechs Ringatomen oder einen Ring mit sieben Ringatomen enthalten. Der zweite Ring ist ein ungesättigtes Furan (Formel IV) oder ein gesättigtes, heterocyclisches Tetrahydrofuran-System, wobei das Sauerstoff-Atom entsprechend der Formel I an jeder der drei möglichen Positionen stehen kann. Beide Ringe können entsprechend der Formel I auch substituiert sein.

15

Verbindungen des Typs der Formel IV lassen sich nach bekannten Vorschriften herstellen. Beispielsweise können Verbindungen mit $\alpha = 1$ nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Furan-Derivaten hergestellt werden. Die Herstellung dieser Verbindungen ist dem Fachmann bekannt und kann nach verschiedenen Verfahren erfolgen. Die Synthese von Furanen ist beispielsweise in: Science of Synthesis 9, 183-285 (2002), beschrieben worden. Eine bewährte Methode zur Herstellung der bicyclischen Ausgangsverbindungen geht beispielsweise von den 2-Aminoethyl- oder 3-Aminopropyl-(2- oder 3-furyl)-Derivaten aus. In einer Pictet-Spengler-artigen Reaktion erfolgt Cyclisierung unter sauren Bedingungen mit Glyoxylsäuren oder deren Estern. Diese Reaktion ist beispielsweise in J. Med. Chem. 37, 2138-2144 (1994) beschrieben. Aber auch andere Methoden zum Aufbau des zu den erfindungsgemäßen Tetrahydrofuranen führenden analogen Furan-Systemen sind anwendbar. Insbesondere in Abhängigkeit der Substituenten oder Ringgröße wird der Fachmann die geeigneten Synthesen auswählen. Nach Synthese der Furanen erfolgt Umwandlung zu den Tetrahydrofuranen. In der Regel erfolgt diese durch katalytische Hydrierung. In der Literatur sind eine Vielzahl von Verfahren beschrieben. Die Auswahl der geeigneten Bedingungen richtet sich nach der Reaktivität des Grundkörpers, eventuell vorhandenen funktionellen Gruppen oder

25

30

Substituenten und inwieweit durch die Verwendung chiraler Hilfstoffe und Katalysatoren auch chirale Verbindungen erzeugt werden sollen. So werden folgende Katalysatoren und Reagenzien zur Hydrierung häufiger beschrieben, es ist jeweils nur eine Literaturstelle beispielhaft genannt: H₂, Pd/C (z. B. in Arch. Pharm. 336, 381-4 (2003) oder Synthesis 2004, S. 2069-2077); auch als Transfer-Hydrierung mit Ammoniumformiat: Heterocycles 35, 737-754 (1993)), Na in flüssigem Ammoniak (z. B. J. Heterocycl. Chem. 37, 751-55 (2000)); Raney-Nickel (Synth. Commun. 25, 2895-2900 (1995)) oder Ni auf Trägermaterialien (J. Mol. Catal. 57, 397 (1990); J. Heterocycl. Chem. 3, 101 (1966)); Rh auf Trägermaterialien (J. Org. Chem. 37, 4260 (1972)); PdO (Org. Synth. 1943, II, 566)); LiAlH₄ kann ebenfalls eingesetzt werden (J. Chem. Soc. 1957, S. 1788). Ebenso findet man Methoden zur enantioselektiven homogenen Hydrierung mit speziellen Rh-Katalysatoren (Monatsh. Chem. 131, 1335-1343 (2000), oder enantiodifferenzierende Hydrierung mit speziell modifiziertem Raney-Nickel (Chem. Lett. 1999, S. 1055-56). Furan-Derivate, die noch Substituenten Y₁ und Y₂ tragen, sind auch nach anderen Verfahren zugänglich. Beispielsweise findet sich eine analoge Synthese der Verbindung mit Y₁ und Y₂ gleich C=O in WO2002/100860. Verbindungen dieses Typs stellen wichtige Ausgangsprodukte dar und lassen sich nach einer Vielzahl von Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, in Verbindungen mit anderen Substituenten Y₁ und Y₂ umwandeln. Auch in diesem Fall erfolgt auf geeigneter Stufe die Umwandlung des Furans in das Tetrahydrofuran zu Verbindungen der Formel I.

20

Tetrahydrofuran-Synthesen wurden bereits beschrieben und sind dem Fachmann bekannt. Durch geeignete Wahl von Ausgangsprodukten und Substituenten können die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls hergestellt werden, ohne Furane als Zwischenprodukte zu verwenden. Neue Synthesen finden sich beispielsweise in Progress in Heterocyclic Chemistry 14, 139 (2002) oder Progress in Heterocyclic Chemistry 7, 130 (1995).

Als Ester-Schutzgruppe Re können die in „Protective Groups in Organic Synthesis“, T.H. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999, als Schutzgruppen für Ester verwendete Gruppen eingesetzt werden. Bevorzugte Ester-Schutzgruppen sind beispielsweise Methyl, Ethyl, Isopropyl, tertiär Butyl oder Benzyl.

Unter bestimmten Bedingungen kann es sinnvoll sein, Verbindungen der Formel IV in N-geschütztem Zustand einzusetzen. Beispielsweise können derart geschützte Verbindungen

besser aufgereinigt werden als die freien Iminosäuren, ebenso können diese auch besser zur Herstellung der enantiomeren- oder diastereomerenreinen Verbindungen eingesetzt werden. Als Schutzgruppen der Aminogruppe können die in „Protective Groups in Organic Synthesis“, T.H. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999, beschriebenen Gruppen eingesetzt
5 werden. Bevorzugte Amino- oder Imino-Schutzgruppen sind beispielsweise Z, Boc, Fmoc, Aloc, Acetyl, Trifluoracetyl, Benzoyl, Benzyl und ähnliche Schutzgruppen.

Die eingesetzten Ausgangsprodukte und Reagenzien können entweder nach bekannten Verfahren hergestellt werden oder sind käuflich erhältlich.

10

Die Umsetzungen erfolgen wie in WO97/18194 dargestellt. Die Umsetzung gemäß Verfahrensschritt a) erfolgt in Gegenwart einer Base wie KOH, NaOH, LiOH, N-Methylmorpholin (NMM), N-Ethylmorpholin (NEM), Triethylamin (TEA), Diisopropylethylamin (DIPEA), Pyridin, Collidin, Imidazol oder Natriumcarbonat, in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran (THF),
15 Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid, Dioxan, Acetonitril, Toluol, Chloroform oder Methylenechlorid, oder auch in Gegenwart von Wasser. Für den Fall, dass die Umsetzung unter Verwendung von Silylierungsmitteln durchgeführt wird, setzt man beispielsweise N,O-Bis-(trimethylsilyl)acetamid (BSA) oder N,O-Bis-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) zur Silylierung der Iminosäure ein, um anschließend die Sulfonamidbildung wie beschrieben
20 durchzuführen.

Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an
25 einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-
30 Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in

der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenyl-ethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgetrennt und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit

5 entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten

10 Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

15

20 Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach Literaturbekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Beispielsweise

25 kann in dem Verfahren zur Herstellung der Octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure entweder direkt die 4,5,6,7-Tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure eingesetzt werden, wie oben angeführt und zitiert. Dadurch, dass 3 Stereozentren vorhanden sind, können in diesem Fall maximal 8 Stereoisomere (4 enantiomere Diastereomerenpaare) gebildet werden. Bedingt durch die Art der Herstellung, beispielsweise Hydrierung, sowie die Ringspannung in

30 dem bicyclischen System sind jedoch bestimmte Stereoisomere stark bevorzugt. So sollte es möglich sein, wie in der Literatur beschrieben, durch geeignete Wahl der Hydrierungsbedingungen (Katalysator, Druck, Lösemittel, Temperatur) z. B. eine starke Bevorzugung der Wasserstoff-Anlagerung an den Positionen der Ringverknüpfung zu erzielen.

So kann unter den angegebenen Bedingungen die Bildung der cis-verknüpften Ringe erreicht werden. Somit bliebe dann noch die Position der Carbonsäure zu bestimmen, die Anzahl der möglichen Stereoisomeren wäre bereits auf 4 eingeschränkt. Bedingt durch die Natur des Hydriermechanismus kann besonders leicht eine Anlagerung der Wasserstoffe auf der gleichen Seite wie die der Brückenkopf-Wasserstoffe erfolgen, d. h. hiermit ist eine weitere
5 Einschränkung der Möglichkeit der Isomerenbildung zu erwarten. Somit könnte im günstigsten Fall von der Bildung nur eines Enantiomerenpaares ausgegangen werden. Dieses sollte anschließend durch die oben genannten Methoden in die Enantiomeren auftrennbar sein. Allerdings muss bei diesen Überlegungen auch davon ausgegangen werden, dass niemals eine
10 völlige Stereoselektion stattfindet, sondern dass praktisch immer auch zu mehr oder minder großen Anteilen die anderen Isomeren entstehen oder durch geeignete Methoden auch in kleinsten Mengen nachgewiesen werden können.

Für den Fall, dass enantiomerenreine Tetrahydrofuro[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure-Derivate eingesetzt werden, wäre zu erwarten, dass wieder nur bevorzugte Stereoisomere gebildet
15 werden; in genannten Fall sollte eine starke Bevorzugung eines einzigen Enantiomeren stattfinden, da bei dem Hydrierprozess unter analogen Bedingungen, die zur cis-Ringverknüpfung bei der Hydrierung führen, hier ebenso wieder nur Anlagerung der H-Atome von einer Seite erfolgen kann und somit analoge Produkte gebildet werden. Durch geeignete 2D-NMR-Experimente, Röntgenstrukturanalyse wie etwa der Kristallstrukturanalyse oder
20 Kokristallisation oder andere, sowie Vergleichsanalytik oder chemische Derivatisierung und geeignete Analytik oder chemische Derivatisierung, die zu bekannten und beschriebenen Isomeren führt, kann die Identität der Strukturen festgestellt werden.

Eine andere Möglichkeit zur Synthese enantiomeren- oder diastereomerenreiner
25 Verbindungen besteht darin, geeignet chiral substituierte Ausgangsstoffe einzusetzen, um durch den chiralen Substituenten eine Induktion von Chiralität an anderen Chiralitätszentren zu erreichen. Beispielsweise könnten chirale Glyoxylsäureester in Pictet-Spengler-Cyclisierungen eingesetzt werden, um chirale Furan-Derivate zu erhalten und diese dann, wie oben bereits erwähnt, zu hydrieren.

30

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise

Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen
5 der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt d) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin
10 oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-,
15 Cyclohexylamid-sulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an
20 mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

25 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen
30 oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und

Störungen des Knochenstoffwechsels. Ferner eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Herzversagen und septischem Schock. Ebenso
5 eignen sich die Verbindungen zur Prophylaxe von Myocard- und Cerebral-Infarkten.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation.

10

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform
15 bringt.

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

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

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch
5 höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

10 Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und ¹H-NMR (500 MHz, in DMSO-D₆) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

15

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Allgemeine Vorschrift 1: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure

Die Carbonsäure (6,45 mmol) wurde in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und bei 0 °C mit
20 3 Äquivalenten einer 3N NaOH-Lösung (6,45 ml) versetzt. Nach 10 min tropfte man eine Lösung des Arylsulfonylchlorids (1,1 Äquivalente, 7,1 mmol) in 10 bis 15 ml DMF langsam zu, nach dem Erreichen der Raumtemperatur (RT) wird der Ansatz noch für maximal 12 Stunden (h) bei Temperaturen zwischen 20 °C und 80 °C gerührt. Die genaue Zeit ergibt sich je nach erfolgtem Umsatz, der massenspektroskopisch festgestellt wurde. Danach wurde das Lösungsmittel unter
25 verminderten Druck entfernt. Anschließend erfolgte wässrige Aufarbeitung (Ausschütteln mit 1N HCl und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen der organischen Phase wie Essigester, Methylenchlorid oder Chloroform mit Magnesium- oder Natriumsulfat, danach Einengen). Das Rohprodukt wurde entweder direkt weiter umgesetzt oder chromatographisch gereinigt.

30 Allgemeine Vorschrift 2: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure

Die Carbonsäure wurde in 0,5-2 molarer NaOH gelöst, eventuell unter Zugabe von 10-50 % Tetrahydrofuran (THF) oder DMF. Säurechlorid (1-1,2 Äquivalente, bevorzugt 1,1) wurde in THF gelöst (Konzentration 0,05 bis 1 M) und langsam zugetropft. Am Autotitrator erfolgte

automatisch Zugabe von 2 N NaOH bei RT zur pH-Konstanthaltung. Eingestellter pH-Wert: 8 bis 12, bevorzugt 9 bis 11. Nach Beendigung der Reaktion, erkennbar an keinem weiteren NaOH-Verbrauch, wurde das organische Co-Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, die wässrige Lösung oder Suspension mit Essigester versetzt und mit 1N HCl angesäuert. Nach 5 Abtrennung der organischen Phase und erneuter Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder direkt weiter umgesetzt oder chromatographisch gereinigt.

10 Allgemeine Vorschrift 3: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure. Diese Vorschrift ist besonders geeignet zur Umsetzung von Biphenylethylsulfonsäurechlorid mit Iminocarbonsäuren (siehe Beispiel 6 und Beispiel 7) oder ähnlichen, hydrolyselabileren Sulfonsäurechloriden.

8 mmol der Iminosäure wurden in 30 ml Acetonitril gelöst oder suspendiert. Bei RT und unter 15 Inertgas (N₂) wurden 2,3 g (9 mmol) BSTFA (Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid) zugegeben und die Mischung für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zu dieser Lösung gab man 2,84 g (9 mmol) 4-Chlorbiphenylethansulfonylchlorid, gelöst in 30 ml Acetonitril und erhitze unter Rückflussbedingungen erneut für 3 h. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung gab man wässrige 1 N HCl zu, rührte für 1 h, entfernte das Lösemittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer 20 und gab anschließend Essigsäurethylester oder Chloroform hinzu, trennte die organische Phase ab, extrahierte diese mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und engte unter verminderten Druck ein. Je nach Reinheit des Reaktionsproduktes konnte dieses direkt weiter umgesetzt werden oder musste vorher über Kieselgel chromatographiert werden.

25 Allgemeine Vorschrift 4: Herstellung der Hydroxamsäure aus Carbonsäure über Chloroformat-Aktivierung

Die sulfonierte Carbonsäure wurde in 10 ml DMF gelöst und bei 0 °C mit 1,1 Äquivalenten Ethylchloroformiat, 2,2 Äquivalenten N-Ethylmorpholin sowie – nach einer Voraktivierungszeit von 30 min bis 1 h - mit 3 Äquivalenten Trimethylsilylhydroxylamin versetzt. Nachdem man 30 für mindestens 4 h auf 80 °C erhitzt hat, entfernte man das Lösungsmittel unter verminderten Druck und reinigte das Rohprodukt mit chromatographischen Methoden.

Allgemeine Vorschrift 5: Herstellung der Hydroxamsäure durch über das korrespondierende Carbonsäurechlorid

Die sulfonierte Carbonsäure wurde in trockenem Chloroform (Ethanol-frei) vorgelegt (etwa 5 ml für 0,5 mmol) und bei RT mit 3 Äquivalenten Oxalylchlorid versetzt. Anschließend wurde für etwa 30 min auf 45 °C erwärmt. Zur Kontrolle der Chloridbildung wurde eine kleine Probe aus dem Reaktionskolben herausgenommen und mit wenig Benzylamin in THF versetzt. Die vollständige Umsetzung konnte an der quantitativen Benzylamid-Bildung erkannt werden, die Carbonsäure war nicht mehr nachweisbar (Kontrolle durch HPLC-MS). Gegebenenfalls muss für längere Zeit erwärmt werden oder unter Rückflussbedingungen erhitzt werden. Anschließend wurde das Lösemittel unter verminderten Druck abdestilliert, der Rückstand wurde mehrfach in trockenem Toluol aufgenommen und erneut einrotiert. Das Säurechlorid wurde nun erneut in Chloroform (10 ml pro 0,5 mmol) aufgenommen und bei RT mit 3 Äquivalenten O-Trimethyl-silylhydroxylamin versetzt. Nach einer Reaktionszeit von mindestens 30 min (Reaktionskontrolle per HPLC-MS) wurde die Reaktionsmischung unter verminderten Druck eingedampft und der Rückstand direkt chromatographisch gereinigt.

Spezielle Vorschriften

Beispiel 1: Octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure

Man löste 2,5 g des entsprechenden Furan-Derivates 4,5,6,7-Tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure (167,16; 14,96 mmol) in Methanol (MeOH; 45 ml) und hydrierte bei 5 bar und RT mit 0,5 g Rhodium auf Aluminiumoxid für 38 h. Nach Reaktionskontrolle wurde anschließend vom Katalysator abfiltriert, mit Acetonitril gewaschen und die verbliebene gelbliche Lösung wurde nach Zugabe von 15 ml 1 M HCl unter verminderten Druck eingeeengt. Der wässrige Rückstand wurde eingefroren und gefriergetrocknet.

25 Ausbeute: 1,51 g (53 % der Theorie)

Beispiel 2: N-(4-Chlorbiphenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure

Man löste oder suspendierte die nach oben angegebener Literaturvorschrift hergestellte Iminosäure 4,5,6,7-Tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure (250 mg, 1,5 mmol) in Acetonitril (15 ml) und erhitze zusammen mit N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid (671 mg, 0,82 ml, 3,3 mmol) für 45 min unter Rückfluss. Anschließend wurde 4-Chlorbiphenylsulfonylchlorid (473,8 ml, 1,65 mmol, 1,1 eq.), gelöst in 5 ml Acetonitril, nach Abkühlen zugegeben. Nach einer weiteren Stunde am Rückfluss wurde die Reaktionsmischung unter

verminderten Druck eingeeengt, in Essigsäureethylester aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure oder gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels verblieb ein öliges Rückstand, der im Ölpumpenvakuum fest wurde und für weitere Umsetzungen

5 hinreichend rein war.

Ausbeute: 455 mg g (73 % der Theorie). Analytische Daten: siehe Tabelle 1.

Beispiel 3: N-(4-Chlorbiphenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-N-hydroxycarboxamid

10 Die Carbonsäure aus Beispiel 2 (430 mg, 1,03 mmol) wurde in 20 ml Chloroform gelöst.

Anschließend wurde Oxalylchlorid (2,176 g, 17,14 mmol, 1,501 ml) innerhalb von 10 min zugetropft und die erhaltene Reaktionsmischung für eine Stunde auf 45 °C erwärmt. Nach dieser Zeit wurde zur Reaktionskontrolle per HPLC-MS eine kleine Probe der

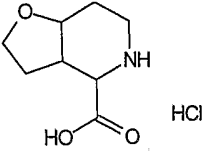
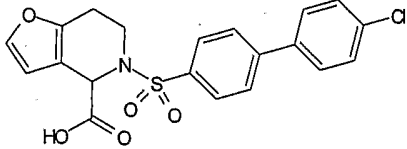
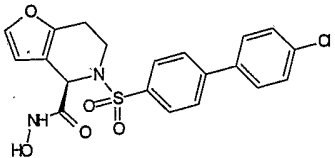
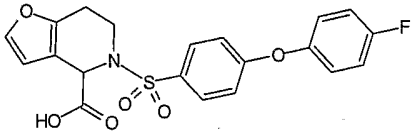
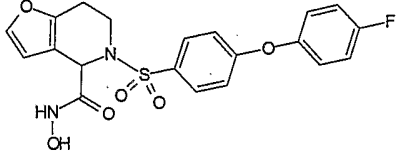
15 Reaktionsmischung (0,1 ml) entnommen und mit 0,05 ml Benzylamin versetzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter verminderten Druck abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand mit Toluol zur Entfernung von etwaigen Oxalylchlorid-Resten oder HCl geschleppt und unter verminderten Druck 15 min belassen. Dann wurde wiederum in Chloroform (15 ml) aufgenommen und bei RT mit O-Trimethylsilylhydroxylamin (325,1 mg, 3,09 mmol, 0,378 ml) versetzt. Nach 2 Stunden wurde das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt und der

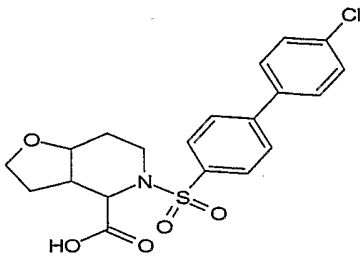
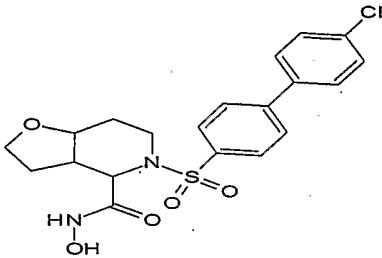
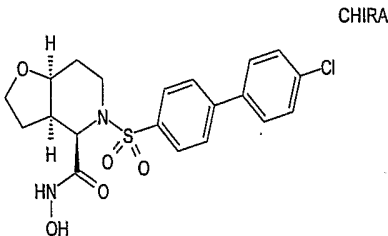
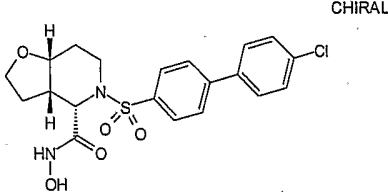
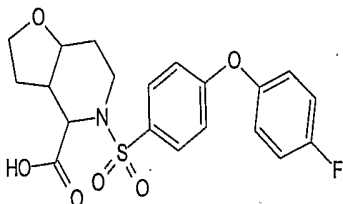
20 Rückstand in einer kleinen Menge einer Mischung aus Acetonitril-Wasser-0,01 % Trifluoressigsäure zur direkten präparativen RP-HPLC gelöst. Produktfraktionen wurden vereinigt, Acetonitril unter verminderten Druck entfernt und die verbleibende wässrige Phase wurde gefriergetrocknet. Ausbeute: 20 mg (7 % der Theorie, daneben erhält man 110 mg einer verunreinigten Fraktion Analytische Daten: siehe Tabelle 1.

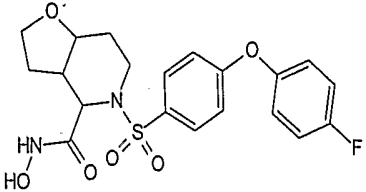
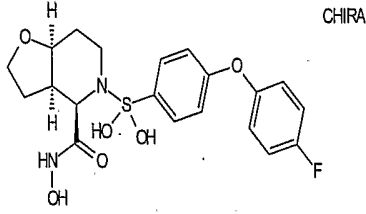
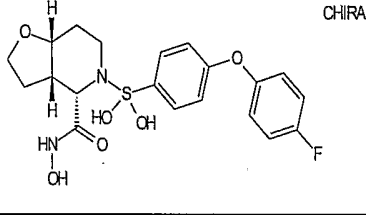
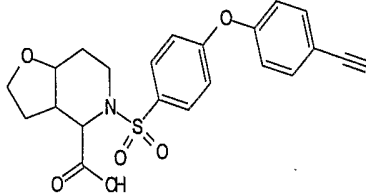
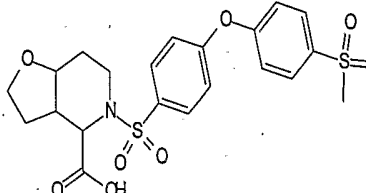
25

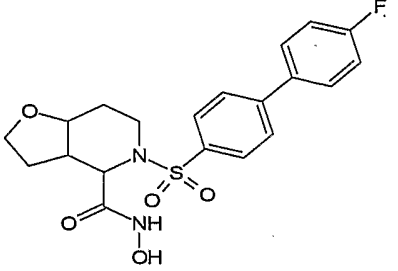
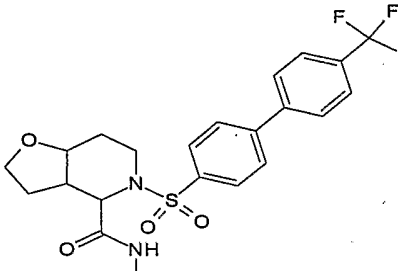
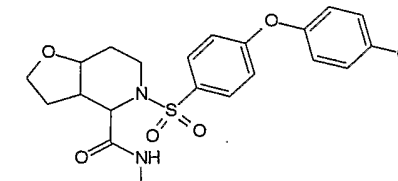
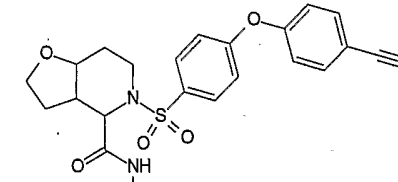
Die nachfolgenden Beispiele wurden analog zu den vorher genannten allgemeinen oder speziellen Vorschriften hergestellt. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

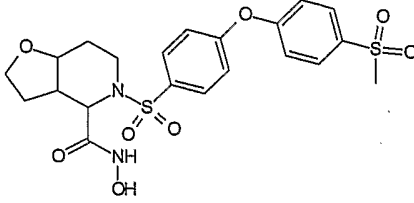
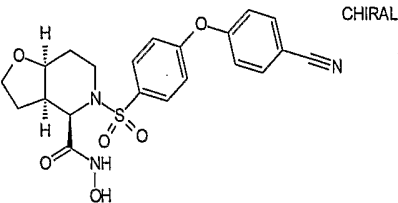
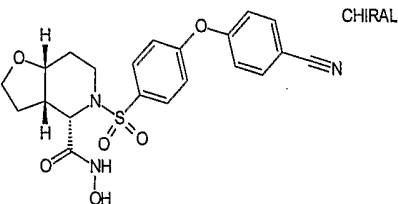
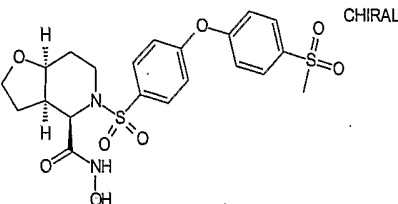
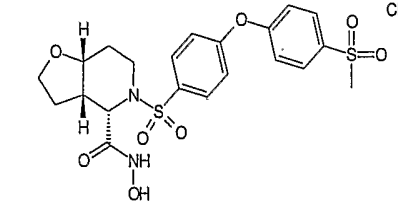
Tabelle 1

Beispiele I	Struktur	Mol- gewicht	ES ⁺	¹ H-NMR
1		171,10	172,2 0	1.4-2.05 (3 m, 3 H); 2.6-4.1 (mm, 8 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz)
2		417,87	418,0 3	2.55; 3.55; 4.10 (3 m, 4 H); 5.39; 6.45 (2 s, 2 H); 7.53; 7.82 (2 m, 9 h); 13.2 (s, 1 H)
3		432,89	433,0 6	2.55; 3.85; 4.10 (3 m, 4 H); 5.20; 6.35 (2 s, 2 H); 7.50; 7.82 (2 m, 9 h); 11.0 (s, 1 H)
4		417,41	418,0 4	2.55; 3.55; 4.10 (3 m, 4 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 5.42; 6.45 (2 s, 2 H); 7.0; 7.18 (2 m, 4 H); 7.30 (m, 2 H); 7.51 (s, 1 H); 7.8 (m, 2 H); 13.2 (s, 1 H)
5		432,43	433,0 7	2.55; 3.8; 4.0 (3 m, 4 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 5.12; 6.33 (2 s, 2 H); 7.0; 7.18 (2 m, 4 H); 7.30 (m, 2 H); 7.51 (s, 1 H); 7.74 (m, 2 H); 11.2 (s, 1 H)

6		421,90	422,2 5	1.5-2.15 (4 m, 3-4 H); 2.55 (m, 1 H); 3.25-3.8 (4m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.33 (d, 1 H); 7.6, 7.8 (dd, 4 H); 7.9 (dd, br, 4 H); 12.9 (s, 1 H)
7		436,92	437,2 8	1.5-2.0 (3 m, 3-4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.2-3.8 (5m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.2 (d, 1 H); 7.1, 7.8 (dd, 4 H); 7.2, 7.3 (dd, br, 4 H); 10.8 (s, 1 H)
8		438,93		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 7
9		438,93		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 7
10		421,45	422,2 6	1.5-2.1 (4 m, 4 H); 2.55 (m, 1 H); 3.25-3.85 (4m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.28 (d, 1 H); 7.1 (d, 2 H); 7.2-7.35 (2m, 4 H); 7.8 (d, br, 2 H); 12.9 (s, 1 H)

11		436,46	437,2 5	1.5-2.0 (3 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.4-3.85 (4m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.23 (d, 1 H); 7.1 (d, 2 H); 7.6-7.95 (4"d", 8 H); 10.8 (s, 1 H)
12		438,48		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 11
13		438,48		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 11
14		428,47	428,1 0	1.5-2.15 (4 m, 4 H); 2.5 (m, 1 H); 3.25-3.80 (4 m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.05 (m, 1 H); 4.3 (d, 1 H); 7.0-7.5 (4 m, 4 H); 7.9 (m, 4 H); 13.0 (s, br, 1 H)
15		481,55	481,0 9	1.55-2.1 (4 m, 4 H); 2.5 (m, 1 H); 3.25-3.80 (4 m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.0 (m, 1 H); 4.3 (d, 1 H); 7.3 (m, 4 H); 7.85; 8.0 (2 m, 4 H); 13.0 (s, br, 1 H)

16		420,46	421,1 0	1.5-2.0 (3 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.25-3.8 (3 m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.22 (d, 1 H); 7.37 (m, 2 H); 7.85 (m, 6 H); 8.9 (s, 1 H); 10.8 (s, 1H)
17		470,47	471,1 1	1.5-2.0 (3 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.25-3.8 (4 m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.26 (d, 1 H); 7.9 (m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.8 (s, 1H)
18		452,92	452,9 7	1.5-2.0 (3 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.4-3.85 (4m, 4-5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.2 (d, 1 H); 7.2 (2 d, 4 H); 7.5; 7.8 (2 d, 4H); 10.8 (s, 1 H)
19		443,48	444,1 2	1.5-2.0 (3 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.2-3.8 (5m, 5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.2 (d, 1 H); 7.3 (m, 4 H); 7.8; 7.9 (2 d, 4 H); 8.9 (s, 1 H); 10.8 (s, 1 H)

20		496,56	497,1 1	1.5-2.0 (4 m, 4 H); 2.4 (m, 1 H); 3.2-3.8 (5 m, 5 H, das NMR-Signal von H ₂ O überlappt mit dem Signal der Substanz); 4.2 (d, 1 H); 7.3 (2 d, 4 H); 7.85; 8.0 (2 d, 4H); 8.9 (s, 1 H); 10.8 (s, 1 H)
21		443,48		aus chiraler Auftrennung example 19
22		443,48		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 19
23		496,56		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 20
24		496,56		aus chiraler Auftrennung von Beispiel 20

Pharmakologische Beispiele

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase-1 (MMP-1).

5 Dieses Protein wird als inaktives Pro-Enzym von der Fa. Biocol, Potsdam, erhalten (Katalog Nr. MMP1). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym werden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1 Stunde inkubiert. Die APMA-Lösung wird aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe

10 unten) hergestellt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 2,5 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der

15 Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,3 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm(Emission)).

20 Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}}{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}} \times 100 \right].$$

Der IC₅₀, d.h. die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche

25 Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5).

30 Die Enzymlösung enthält 2,5 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,3 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Darstellung und Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne des humanen Stromelysins (MMP-3) und der Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8).

Die beiden Enzyme -Stromelysin (MMP-3) und Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) - wurden dargestellt nach Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) Seiten 11231-11235). Zur Messung der Enzymaktivität oder der Enzyminhibitorwirkung wurden 10 µl Enzymlösung mit 10 µl einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die gegebenenfalls den Enzyminhibitor enthielt, für 15 Minuten inkubiert. Nach Zugabe von 10 µl einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 1 mmol/l des Substrates enthielt, wurde die Enzymreaktion 10 fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (ex) / 393 nm(em)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute. Die in Tabelle 2 aufgeführten IC₅₀-Werte wurden als diejenige Inhibitorkonzentrationen ermittelt, die jeweils zu einer 50%igen Inhibierung des Enzyms führte.

15 Die Pufferlösung enthielt 0,05 % Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/l Tris/HCl, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l CaCl₂ und 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethan-sulfonsäure] (pH=7,5).

Die MMP-3 Enzymlösung enthielt 2,3 µg/ml, die MMP-8 Enzymlösung 0,6 µg/ml einer der nach Ye et al. dargestellten Enzymdomänen. Die Substratlösung enthielt 1 mmol/l des fluorogenen 20 Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase -3 (MMP-13).

25 Dieses Protein wurde als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 803). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym wurden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wurde aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer 30 pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wurde dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthielt, inkubiert (Reaktion 2).

5 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wurde nach Zugabe von 10 µL einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,075 mmol/L des Substrates enthielt, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm (Emission)). Die Enzymaktivität wurde dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$10 \text{ \% Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}}{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}} \times 100 \right].$$

Der IC₅₀, dies ist die Inhibitorkonzentration, die für eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche ist, wurde grafisch durch Auftragen der prozentualen
15 Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5). Die Enzymlösung enthielt 1,67 µg/mL der Enzymdomäne. Die Substratlösung enthielt 0,075 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-
20 Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Gelatinase - A (MMP-2).

25 Dieses Protein wurde als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 602). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym wurden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 0,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wurde aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer
30 pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wurde dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 0,83 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthielt, inkubiert (Reaktion 2).

5 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wurde nach Zugabe von 10 µL einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,3 mmol/L des Substrates enthielt, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm (Emission)). Die Enzymaktivität wurde als Extinktionszunahme/Minute dargestellt.

Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$10 \text{ \% Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}}{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}} \times 100 \right].$$

Der IC₅₀, dies ist die Inhibitorkonzentration, die für eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche ist, wurde grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

15

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5). Die Enzymlösung enthielt 0,83 µg/mL der Enzymdomäne. Die Substratlösung enthielt 0,3 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-

20 Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Gelatinase - B (MMP-9).

Dieses Protein wurde als inaktives Pro-Enzym von der Fa. Roche, Mannheim, erhalten (Katalog

25 Nr. 1 758 896). Aktivierung des Proenzym:

2 Volumenanteile Proenzym wurden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 4 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wurde aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen

30 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wurde dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 4,2 mU/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthielt, inkubiert (Reaktion 2).

5 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wurde nach Zugabe von 10 µL einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,15 mmol/L des Substrates enthielt, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm (Emission)). Die Enzymaktivität wurde dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$10 \text{ \% Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}}{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}} \times 100 \right].$$

Der IC₅₀, dies ist die Inhibitorkonzentration, die für eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche ist, wurde grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

15

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5). Die Enzymlösung enthielt 4,2 mU/mL der Enzymdomäne. Die Substratlösung enthielt 0,15 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-

20 Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 2:

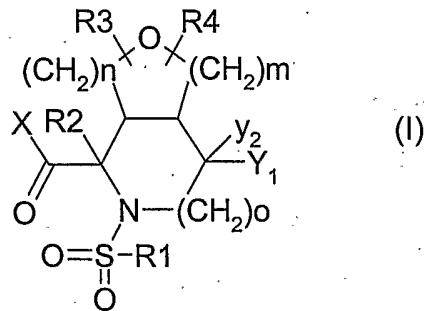
Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM] MMP-1	IC ₅₀ [nM] MMP-2	IC ₅₀ [nM] MMP-3	IC ₅₀ [nM] MMP-8	IC ₅₀ [nM] MMP-9	IC ₅₀ [nM] MMP-13
6	>10000	38	3500	54	2200	290
7	29	1,7	29	2,4	2,4	1,8
8	14	0,8	13	1	1,5	1
9	4100	71	1100	170	120	58
10	>10000	440	>10000	410	2500	520

11	39	2	34	6	3	2
12	10	0,8	14	2	1,3	0,7
13	1400	47	1500	150	150	63
18	43	2	27	24	2	1
21	59	1	17	2	8	1
23	640	1	15	2	5	1

> bedeutet größer als.

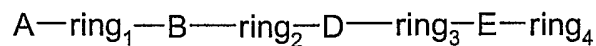
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für



10 A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B1-B2-B3-$

stehen, worin

B1 für $-(CH_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

15 B3 für $-(CH_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

1) $-C(O)-$

2) $-(C_2-C_4)$ -Alkenylen,

20 3) $-S(O)_x-$, wobei x die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

4) $-N(R_6)-$, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,

5) $-N(R_6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

6) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

25

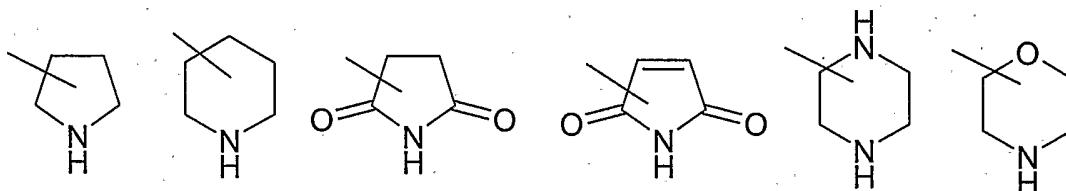
7) $-N(R_6)-SO_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,

- 8) -SO₂-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 9) -N(R₆)-SO₂-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 10) -N(R₆)-C(Y)-N(R₆)-, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R₆ wie oben definiert ist,
- 5 11) -O-C(O)-N(R₆)-,
- 12) -NH-C(O)-O-,
- 13) -O-,
- 14) -C(O)-O-,
- 15) -O-C(O)-,
- 10 16) -O-C(O)-O-,
- 17) -O-CH₂-C(O)-,
- 18) -O-CH₂-C(O)-O-,
- 19) -O-CH₂-C(O)-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 20) -C(O)-CH₂-O-,
- 15 21) -O-C(O)-CH₂-O-,
- 22) -N(R₆)-C(O)-CH₂-O-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 23) -O-(CH₂)_s-O-, worin s die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
- 24) -O-(CH₂)_t-N(R₆)-, worin t die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R₆ wie oben definiert ist,
- 20 25) -N(R₆)-(CH₂)_u-O-, worin u die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R₆ wie oben definiert ist,
- 26) -N(R₆)-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 27) -N=N-,
- 28) -N(R₆)-CH=N-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 25 29) -N=CH-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 30) -N(R₆)-C(R₇)=N-, worin R₆ wie oben definiert ist und R₇ -NH-R₆ bedeutet,
- 31) -N=C(R₇)-N(R₆)-, worin R₆ wie oben definiert ist und R₇ -NH-R₆ bedeutet, oder
- 32) -(C₂-C₆)-Alkinylen, steht,
- ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 30 1) kovalente Bindung,

- 2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
- 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, steht,

5 ring4 für

- 1) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
- 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin der Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
- 10 3) für einen der folgenden Reste



und diese Reste unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, steht,

- G für
- 1) Wasserstoffatom,
- 15 2) Halogen,
- 3) =O,
- 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
- 20 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
- 6) Het-Ring,
- 7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-
- 25 Ring substituiert ist,
- c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder
- c) Het-Ring, bedeutet,
- 8) $-C(S)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,

- 9) -C(O)-NH-R11, worin R11
- a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
 - b) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder
 - c) Het-Ring, bedeutet,
- 10) -C(S)-NH-R11, worin R11 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 11) -O-R12, worin R12
- a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
 - c) -(C₆-C₁₄)-Aryl,
 - d) Het-Ring,
 - e) -C(O)-O-R13, worin R13
 - e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, oder
 - e)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder
 - e)3) Het-Ring, bedeutet,
 - f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist,
 - g) -C(O)-NH-R14, worin R14
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
 - g)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder
 - g)3) Het-Ring bedeutet, oder
 - h) -C(S)-NH-R14, worin R14 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 12) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,

- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$ oder
- 5 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- a)1) Wasserstoffatom,
- b)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
- c)3) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, oder
- 10 17) $-SO_2-N(R_{12})-R_{16}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_{16} wie unten definiert ist, steht,
- X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,
- m für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht,
- 15 n für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht und mit der Maßgabe, dass die Summe aus m und n zwei beträgt,
- o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,
- Y_1 und Y_2 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 20 2) Halogen,
- 3) $-CN$,
- 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
- 25 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
- 6) Het-Ring,
- 7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 8) $-C(S)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist,
- 30 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist,
- 11) $-O-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist,

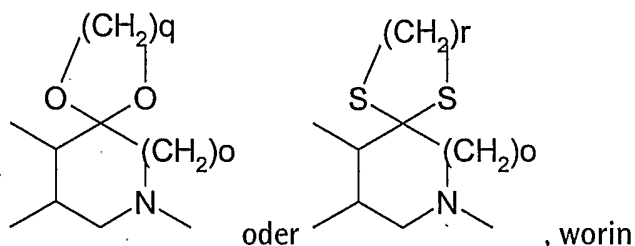
- 12) -O-C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
 13) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
 14) -S(O)_w-R12, worin R12 wie oben definiert ist und w die ganzen Zahlen Null, 1
 oder 2 bedeutet,
 5 15) -N(R15)-R12, worin R15 wie oben definiert ist, oder
 16) -SO₂-N(R12)-R16, worin R12 wie oben definiert ist und
 R16 für
- a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach
 durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-
 10 Ring substituiert ist, steht,
 - c) -C(O)-O-R8, worin R8 wie oben definiert ist,
 - d) -O-R8, worin R8 die oben definiert ist, oder
 - e) -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, steht, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen

- 15 a) =O,
 b) =S,
 c) =N-R17, worin R17
- c1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder
 zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl,
 20 -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
 - c2) -(C₆-C₁₄)-Aryl,
 - c3) Wasserstoffatom oder
 - c4) Het-Ring bedeutet, oder
 - d) =N-O-R17, wobei R17 wie oben definiert ist, oder

25 Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils
 gebunden sind einen -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder
 ein- oder zweifach durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Halogen substituiert ist, oder

30 Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden
 sind eine Teilstruktur der Verbindung der Formel I



q und r unabhängig voneinander für die ganze Zahl 2, 3 oder 4 stehen und die Reste $-(CH_2)_q-$ oder $-(CH_2)_r-$ unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Halogen substituiert sind,

5 R2 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,

10 3) $-C(O)-O-R_8$, worin R8

- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist;

15 c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder

d) Het-Ring bedeutet,

4) $-O-R_8$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat,

5) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

6) $-Halogen$,

20 7) $-NO_2$,

8) $-CN$, stehen, oder

9) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-Ring, worin der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch G substituiert ist,

25 10) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen $-(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl-Ring, oder

- 11) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Het-Ring, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist.

5 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -

Alkylen oder den Rest $-B1-B2-B3-$

stehen, worin

10 B1 für $-(CH_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für $-(CH_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

1) $-C(O)-$

15 2) $-(C_2-C_4)$ -Alkenylen,

3) $-S(O)_x-$, wobei x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

4) $-N(R_6)-$, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,

5) $-N(R_6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

20 6) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

7) $-N(R_6)-SO_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,

8) $-SO_2-N(R_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,

9) $-N(R_6)-SO_2-N(R_6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,

25 10) $-N(R_6)-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

11) $-O-C(O)-N(R_6)-$,

12) $-NH-C(O)-O-$,

13) $-O-$,

30 14) $-C(O)-O-$,

15) $-O-C(O)-$,

- 16) $-O-C(O)-O-$,
 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
 5 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
 22) $-N(R_6)-C(O)-CH_2-O-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
 23) $-O-(CH_2)_s-O-$, worin s die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
 24) $-O-(CH_2)_t-N(R_6)-$, worin t die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R_6 wie oben
 10 definiert ist,
 25) $-N(R_6)-(CH_2)_u-O-$, worin u die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R_6 wie oben
 definiert ist,
 26) $-N(R_6)-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
 27) $-N=N-$,
 15 28) $-N(R_6)-CH=N-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
 29) $-N=CH-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
 30) $-N(R_6)-C(R_7)=N-$, worin R_6 wie oben definiert ist und R_7 $-NH-R_6$ bedeutet,
 31) $-N=C(R_7)-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist und R_7 $-NH-R_6$ bedeutet, oder
 32) $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen, steht,
 20 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) kovalente Bindung,
 2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-
 Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
 25 oder
 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe
 Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl,
 Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,
 Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-
 30 Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny,
 Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl,

Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyl,
Dihydrofuranlyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl,
Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny,
Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl,
5 Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl,
Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl,
Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-
Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl,
Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl,
10 Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl,
Piperidinyl, Piperidyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl,
Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl,
Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl,
Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyl,
15 Tetrahydro-chinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-
Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl,
Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-
Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und diese Reste
20 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G
substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für -(C₆-C₁₄)-
Aryl oder Het-Ring steht, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
ring4 für

- 25 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-
Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist,
- 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe
Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl,
30 Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,
Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-
Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny,

Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl,
 Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyl,
 Dihydrofuranlyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl,
 Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny,

5

Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl,
 Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl,
 Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl,
 Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-
 Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl,

10

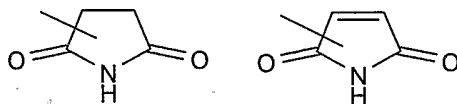
Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl,
 Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl,
 Piperidinyl, Piperidyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl,
 Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl,
 Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl,

15

Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyl,
 Tetrahydro-chinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-
 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl,
 Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-
 Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert
 sind, oder

20

3) für einen der folgenden Reste



25 steht und diese Reste unsubstituiert oder einfach durch G substituiert sind,

G für 1) Wasserstoffatom,

2) Halogen,

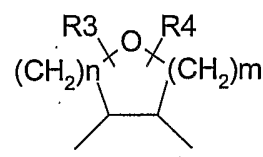
3) =O,

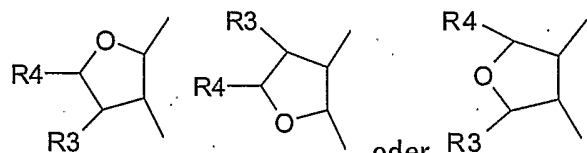
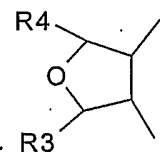
4) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch

30 Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkiny, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring
 substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,

- 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- 6) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- 5 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,
- 10 8) $-C(S)-O-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben
- 15 definiert sind, oder
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist, bedeutet,
- 11) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- 20 a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
- 25 c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder
- 30 Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

- e)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist,
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- 5 g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
- g)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet, wobei Aryl und Het-Ring
- 10 wie oben definiert sind, oder
- h) $-C(S)-NH-R_{14}$, worin R_{14} wie oben definiert ist, bedeutet,
- 12) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 15 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$,
- 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert und R_{15} für
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 20 c) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, steht, oder
- 17) $-SO_2-N(R_{12})-R_{16}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_{16} wie unten definiert
- 25 ist,
- X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,
- m für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht,
- n für die ganze Zahl Null, 1 oder 2 steht und mit der Maßgabe, dass die Summe aus m und n zwei beträgt,
- 30 o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

die Teilstruktur der Verbindung der Formel I  für einen Rest aus der

Reihe  , oder  steht, wobei

R2 für Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl steht,

R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 5 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkinyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
- 3) $-C(O)-O-R_8$, worin R8
 - 10 a) Wasserstoffatom,
 - b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkinyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist,
 - 15 c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder
 - d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 4) $-O-R_8$, worin R8 die oben genannte Bedeutung hat,
- 5) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
- 6) -Halogen,
- 20 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$, stehen, oder
- 9) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen Ring aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl, worin der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach
- 25 durch G substituiert ist, oder
- 10) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie gebunden sind einen $-(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl-Ring, oder

- 11) R3 und R4 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-gliedrigen Het-Ring aus der Reihe Thiophen, Furan, Thiazol oder Oxazol, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist, Y1 und Y2 sind gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für
- 5 1) Wasserstoffatom,
2) Halogen,
3) -CN,
4) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring, wobei
10 Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, substituiert ist,
5) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
6) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
7) -C(O)-O-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
8) -C(S)-O-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
15 9) -C(O)-NH-R11, worin R11 wie oben definiert ist,
10) -C(S)-NH-R11, worin R11 wie oben definiert ist,
11) -O-R12, worin R12 wie oben definiert ist,
12) -O-(CO)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
13) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
20 14) -S(O)_w-R12, worin R12 wie oben definiert ist und w die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
15) -N(R15)-R12, worin R15 wie oben definiert ist, oder
16) -SO₂-N(R12)-R16, worin R12 wie oben definiert ist und
R16 für
- 25 a) Wasserstoffatom,
b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, steht,
c) -C(O)-O-R8, worin R8 wie oben definiert ist,
30 d) -O-R8, worin R8 die oben definiert ist, oder
e) -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, steht, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen

- a) =O,
 b) =S,
 c) =N-R17, worin R17

5

c)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,

c)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

10

c)3) Wasserstoffatom oder

c)4) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet, oder

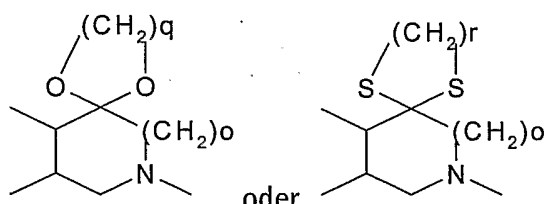
d) =N-O-R17, wobei R17 wie oben definiert ist, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils

15

gebunden sind ein -(C₃-C₇)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder Halogen substituiert ist, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind eine Teilstruktur der Verbindung der Formel I



20

oder , worin q und r unabhängig

voneinander für die ganze Zahl 2, 3 oder 4 stehen und die Reste -(CH₂)_q- oder

-(CH₂)_r- unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₂-C₆)-

Alkynyl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist, oder

Halogen substituiert sind.

25

3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei A für -(C₀-C₄)-Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_2)-$ -Alkylen oder den Rest $-B1-B2-B3-$

stehen, worin

B1 für $-(CH_2)_v-$ steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

5 B3 für $-(CH_2)_w-$ steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für 1) Ethenylen,

2) Ethinylen,

3) $-C(O)-$

10 4) $-N(R_6)-C(O)-$, worin R_6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,

5) $-C(O)-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist,

6) $-O-$ oder

7) $-S-$, steht,

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

15 1) kovalente Bindung stehen,

2) Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind, oder

3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl oder Thiophenyl
20 bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl, Naphthyl oder Het-Ring steht,

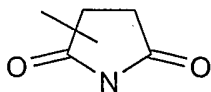
ring4 für

25 1) Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, oder zweifach durch G substituiert ist,

2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl,

30 Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder

3) für den folgenden Rest



steht und dieser Rest unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist,

- G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,
 - 5 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, oder zweifach durch Br, Cl, F, Phenyl, Cyclopropyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 4) Phenyl,
 - 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 10 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - 15 c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - 20 b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
 - a) Wasserstoffatom,
 - 25 b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - c) Phenyl,
 - d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 30 e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}

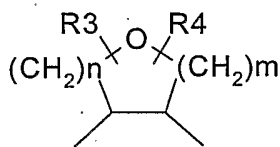
- 5 e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist, oder
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- 10 g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 9) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 15 10) $-S(O)_p-R_{12}$; worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeutet,
- 11) $-NO_2$,
- 12) $-CN$ oder
- 13) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- 20 a) Wasserstoffatom oder
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

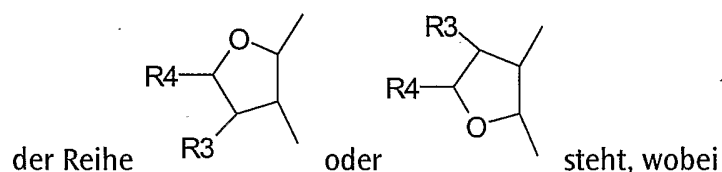
o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

R_2 für Wasserstoffatom oder Methyl steht,

25 die Teilstruktur der Verbindung der Formel I



für einen Rest aus



R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom oder Methyl stehen

Y1 und Y2 sind gleich und stehen für Wasserstoffatom, oder

Y1 und Y2 bilden zusammen =O oder -O-CH₂-CH₂-O-.

5

4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei A für eine kovalente Bindung oder -CH₂-CH₂- steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für -(C₀-C₂)- Alkylen oder den Rest -B1-B2-B3-

10

stehen, worin

B1 für -(CH₂)_v- steht, worin v die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für -(CH₂)_w- steht, worin w die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die Summe von v und w den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und

B2 für

15

1) -C(O)-

2) Ethinylen,

3) -S-,

4) -N(R₆)-C(O)-, worin R₆ Wasserstoffatom bedeutet,

5) -C(O)-N(R₆)-, worin R₆ Wasserstoffatom bedeutet, oder

20

6) -O- steht

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) kovalente Bindung stehen,

2) Phenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind, oder

25

3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Furanyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

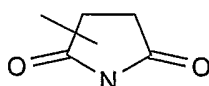
mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl oder Het-Ring steht,

30

ring4 für

1) Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist,

- 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder
- 3) für den folgenden Rest

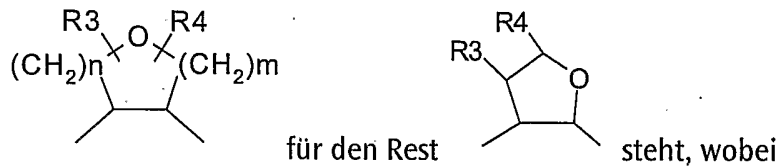


steht und dieser Rest unsubstituiert oder einfach durch G substituiert ist,

- G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, Phenyl, Cyclopropyl oder Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 4) Phenyl,
 - 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
 - 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
 - a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
 - 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
 - a) Wasserstoffatom,

- 5
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- 10
- e1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- e2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist, oder
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- 15
- g1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, oder
- g2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben für ring4 definiert ist, bedeutet,
- 20
- 9) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 10) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 11) $-NO_2$,
- 12) $-CN$ oder
- 25
- 13) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- a) Wasserstoffatom oder
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,
- X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,
- R2 für Wasserstoffatom steht,

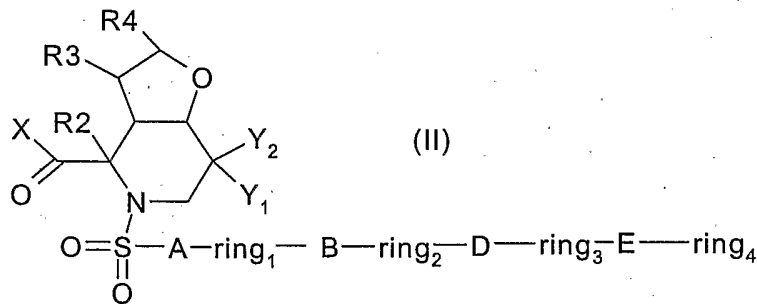
o für die ganze Zahl 1 oder 2 steht und die Teilstruktur der Verbindung der Formel I



R3 und R4 gleich sind und für Wasserstoffatom stehen und
Y1 und Y2 sind gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

5

5. Verbindung der Formel II gemäß Anspruch 1, wobei



A für eine kovalente Bindung steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für eine

10 kovalente Bindung oder den Rest -O- stehen,

ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) kovalente Bindung stehen oder

2) Phenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder
zweifach durch G substituiert sind,

15 mit der Maßgabe, dass mindestens einer der Reste ring1, ring2 oder ring3 für Phenyl
steht,

ring4 für Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder
zweifach durch G substituiert ist,

G für 1) Wasserstoffatom,

20 2) Br, Cl oder F,

3) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br,
Cl oder F substituiert ist,

4) -SO₂-Methyl,

5) -O-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch

25 Br, Cl oder F substituiert ist, oder

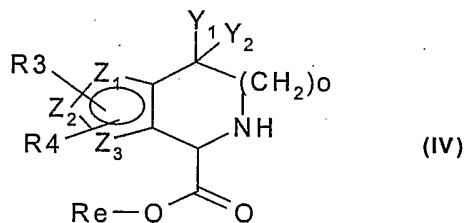
- 6) -CN steht,
 X für -OH oder -NH-OH steht, und
 R2, R3, R4, Y1 und Y2 gleich sind und für Wasserstoffatom stehen.

- 5 6. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung
- 5-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydrofuro[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
 5-(4'-Chlorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydrofuro[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid,
 5-[4-(4-Fluorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-carbonsäure,
 10 5-[4-(4-Fluorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-
 carboxamid, 5-[4-(4-Cyanophenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-
 carbonsäure, 5-[4-(4-Methansulfonylphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-
 c]pyridin-4-carbonsäure, 5-(4'-Fluorbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-
 (N-hydroxy)-carboxamid, 5-(4'-Trifluormethylbiphenyl-4-sulfonyl)-octahydro-furo[3,2-
 15 c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid, 5-[4-(4-Chlorphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-
 furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid, 5-[4-(4-Cyanophenoxy)-benzolsulfonyl]-
 octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)-carboxamid oder 5-[4-(4-
 Methansulfonylphenoxy)-benzolsulfonyl]-octahydro-furo[3,2-c]pyridin-4-(N-hydroxy)
 carboxamid ist.

20

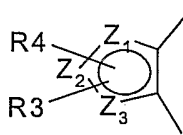
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

- a) eine Verbindung der Formel IV,



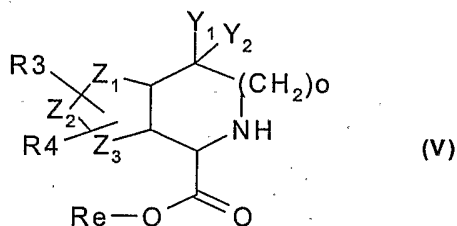
25

worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt, die Reste Y1, Y2, R3, R4 und o wie in der Verbindung der Formel I definiert sind und die Teilstruktur der

Verbindung der Formel I  ein ungesättigter Ring mit 5 Ringatomen ist,

wobei eines der Ringatome Z1, Z2 oder Z3 für ein Sauerstoffatom steht und die beiden anderen Ringatome für Kohlenstoffatome stehen, die unabhängig voneinander durch R3 oder R4 substituiert sind,
 durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen zu einer Verbindung der Formel V umwandelt,

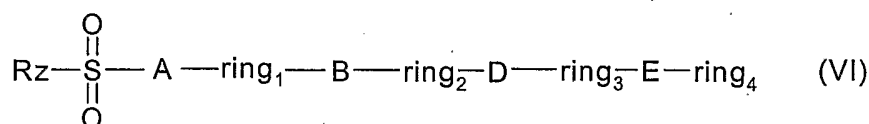
5



worin die Teilstruktur der Verbindung der Formel I ein gesättigter Ring mit 5 Ringatomen ist, wobei eines der Ringatome Z1, Z2 oder Z3 für ein Sauerstoffatom steht und die beiden anderen Ringatome für Kohlenstoffatome stehen, die unabhängig voneinander durch R3 oder R4 substituiert sind, und die Reste Y1, Y2, R3, R4 und o wie in der Verbindung der Formel IV definiert sind,

10

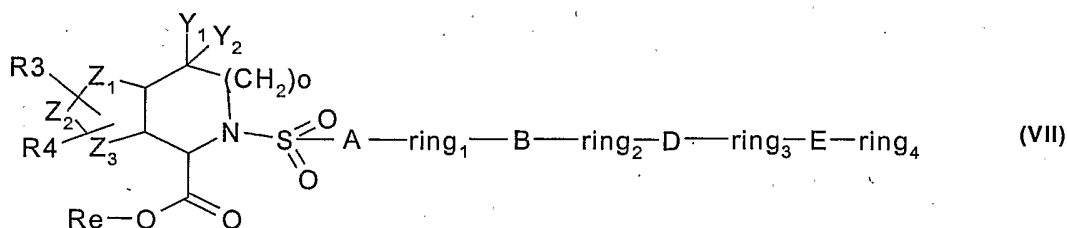
b) anschließend die Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI,



worin A, B, D, E und ring1, ring2, ring3, ring4 wie in Formel I definiert sind, und worin Rz Chloratom, Bromatom, Imidazolyl oder OH bedeutet,

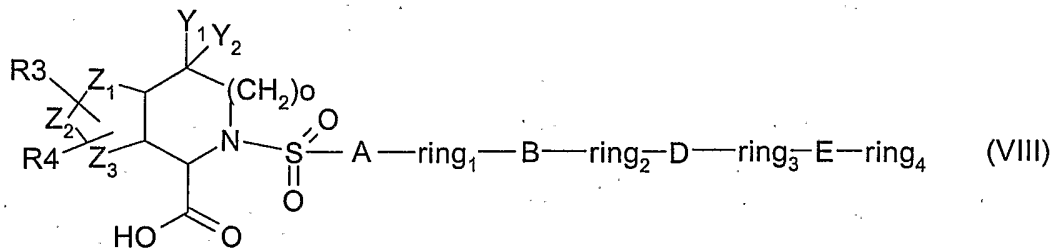
15

in Gegenwart einer Base oder nach Silylierung mit einem geeigneten Silylierungsmittel oder mit einem geeigneten wasserentziehenden Mittel für den Fall Rz = OH zu einer Verbindung der Formel VII umsetzt,



worin A, B, D, E, Re und ring1, ring2, ring3 und ring4 wie oben definiert sind, und

b) für den Fall $Re = \text{Ester}$ eine nach a) hergestellte Verbindung der Formel VII mit einer Alkalilauge wie NaOH oder LiOH und anschließender Säurebehandlung zu der erfindungsgemäßen Carbonsäure der Formel I, worin $X = \text{OH}$ ist, umsetzt, wobei gegebenenfalls vorher noch Modifikationen in einer der Seitenketten der Ringe ring1-ring4 vorgenommen wurden; oder den genannten Ester durch Behandlung mit Mineralsäure wie Salzsäure zur freien Carbonsäure der Formel VIII umsetzt



oder anschließend die Verbindung der Formel VIII in die Hydroxamsäure, worin $X = \text{NH-OH}$ ist, der Formel I umwandelt,

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

d) die nach den Verfahren b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder

Patellaverletzungen oder Bänderrissen, Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, zur Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen, Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Herzversagen und septischem Schock oder Prophylaxe von Myocard- und Cerebral-Infarkten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/000047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D491/044 A61K31/4355 A61K31/436 A61P19/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/06410 A (AMGEN INC.) 11 February 1999 (1999-02-11) cited in the application claims 1-61	1-9
Y	EP 1 065 209 A (ADIR ET COMPAGNIE) 3 January 2001 (2001-01-03) cited in the application claims 1-16	1-9
P,Y	WO 2005/030728 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND) 7 April 2005 (2005-04-07) claims 1-9	1-9
Y	EP 0 803 505 A (ADIR ET COMPAGNIE) 29 October 1997 (1997-10-29) cited in the application claims 1-15	1-9
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search <p align="center">13 April 2006</p>		Date of mailing of the international search report <p align="center">24/04/2006</p>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <p align="center">Herz, C</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/000047

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/002764 A (SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH) 12 January 2006 (2006-01-12) claims 1-9	1-9
Y	EP 1 217 002 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 26 June 2002 (2002-06-26) cited in the application claims 1-12	1-9
Y	WO 97/18194 A (HOECHST AG) 22 May 1997 (1997-05-22) claims 1-9	1-9
Y	WO 03/016248 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY PATENT DEPARTMENT) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application claims 1-13	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/000047

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906410	A	11-02-1999	AU 8766498 A	22-02-1999
			CA 2297988 A1	11-02-1999
			EP 1003751 A1	31-05-2000
			JP 2003524572 T	19-08-2003
EP 1065209	A	03-01-2001	AT 239021 T	15-05-2003
			AU 770168 B2	12-02-2004
			AU 4378400 A	04-01-2001
			BR 0002265 A	13-03-2001
			CA 2313302 A1	01-01-2001
			CN 1290703 A	11-04-2001
			DE 60002395 D1	05-06-2003
			DE 60002395 T2	08-04-2004
			DK 1065209 T3	25-08-2003
			EA 2527 B1	27-06-2002
			ES 2198262 T3	01-02-2004
			FR 2795730 A1	05-01-2001
			HK 1034968 A1	19-11-2004
			HU 0002554 A2	29-04-2002
			JP 3330583 B2	30-09-2002
			JP 2001039983 A	13-02-2001
			NO 20003431 A	02-01-2001
			NZ 505522 A	21-12-2001
			PL 341134 A1	02-01-2001
			PT 1065209 T	29-08-2003
US 6339092 B1	15-01-2002			
ZA 200003310 A	25-01-2001			
WO 2005030728	A	07-04-2005	DE 10344936 A1	21-04-2005
EP 0803505	A	29-10-1997	AU 713680 B2	09-12-1999
			AU 1912197 A	30-10-1997
			CA 2203618 A1	26-10-1997
			CN 1165817 A	26-11-1997
			FR 2748026 A1	31-10-1997
			HU 9700811 A2	28-10-1998
			JP 10059936 A	03-03-1998
			NO 971862 A	27-10-1997
			NZ 314679 A	23-12-1998
			PL 319684 A1	27-10-1997
			US 5866587 A	02-02-1999
			ZA 9703647 A	19-11-1997
WO 2006002764	A	12-01-2006	DE 102004031620 A1	02-02-2006
EP 1217002	A	26-06-2002	AT 277053 T	15-10-2004
			AU 783908 B2	22-12-2005
			AU 9744201 A	27-06-2002
			BR 0106248 A	20-08-2002
			CA 2364864 A1	22-06-2002
			CN 1359900 A	24-07-2002
			DE 60105746 D1	28-10-2004
			DE 60105746 T2	06-10-2005
			EA 4254 B1	26-02-2004
			ES 2227096 T3	01-04-2005
			FR 2818643 A1	28-06-2002
			HK 1047100 A1	07-01-2005
			HU 0105410 A2	28-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/000047

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1217002	A	JP 2002226479	A 14-08-2002
		MX PA01012896	A 21-07-2003
		NO 20016177	A 24-06-2002
		NZ 516338	A 30-05-2003
		PL 351301	A1 01-07-2002
		PT 1217002	T 30-11-2004
		TR 200402720	T4 22-11-2004
		US 2002137744	A1 26-09-2002
		ZA 200110517	A 11-07-2002
		<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
WO 9718194	A	22-05-1997	
		AT 213232	T 15-02-2002
		AU 707707	B2 15-07-1999
		AU 7562496	A 05-06-1997
		BR 9611479	A 13-07-1999
		CA 2237590	A1 22-05-1997
		CN 1202156	A 16-12-1998
		CZ 9801453	A3 12-08-1998
		DK 861236	T3 21-05-2002
		EP 0861236	A1 02-09-1998
		ES 2170884	T3 16-08-2002
		HU 9903405	A2 28-04-2000
		JP 2000500145	T 11-01-2000
		PL 326702	A1 26-10-1998
		PT 861236	T 31-07-2002
		RU 2164914	C2 10-04-2001
		TR 9800849	T2 21-07-1998
		US 6207672	B1 27-03-2001
		<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
WO 03016248	A	27-02-2003	NONE
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000047

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D491/044 A61K31/4355 A61K31/436 A61P19/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99/06410 A (AMGEN INC.) 11. Februar 1999 (1999-02-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-61 -----	1-9
Y	EP 1 065 209 A (ADIR ET COMPAGNIE) 3. Januar 2001 (2001-01-03) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-16 -----	1-9
P, Y	WO 2005/030728 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND) 7. April 2005 (2005-04-07) Ansprüche 1-9 -----	1-9
Y	EP 0 803 505 A (ADIR ET COMPAGNIE) 29. Oktober 1997 (1997-10-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-15 -----	1-9
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. April 2006		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 24/04/2006
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Herz, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000047

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2006/002764 A (SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH) 12. Januar 2006 (2006-01-12) Ansprüche 1-9 -----	1-9
Y	EP 1 217 002 A (LES LABORATOIRES SERVIER) 26. Juni 2002 (2002-06-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-12 -----	1-9
Y	WO 97/18194 A (HOECHST AG) 22. Mai 1997 (1997-05-22) Ansprüche 1-9 -----	1-9
Y	WO 03/016248 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY PATENT DEPARTMENT) 27. Februar 2003 (2003-02-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-13 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000047

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9906410	A	11-02-1999	AU 8766498	A 22-02-1999
			CA 2297988	A1 11-02-1999
			EP 1003751	A1 31-05-2000
			JP 2003524572	T 19-08-2003
EP 1065209	A	03-01-2001	AT 239021	T 15-05-2003
			AU 770168	B2 12-02-2004
			AU 4378400	A 04-01-2001
			BR 0002265	A 13-03-2001
			CA 2313302	A1 01-01-2001
			CN 1290703	A 11-04-2001
			DE 60002395	D1 05-06-2003
			DE 60002395	T2 08-04-2004
			DK 1065209	T3 25-08-2003
			EA 2527	B1 27-06-2002
			ES 2198262	T3 01-02-2004
			FR 2795730	A1 05-01-2001
			HK 1034968	A1 19-11-2004
			HU 0002554	A2 29-04-2002
			JP 3330583	B2 30-09-2002
			JP 2001039983	A 13-02-2001
			NO 20003431	A 02-01-2001
			NZ 505522	A 21-12-2001
			PL 341134	A1 02-01-2001
			PT 1065209	T 29-08-2003
US 6339092	B1 15-01-2002			
ZA 200003310	A 25-01-2001			
WO 2005030728	A	07-04-2005	DE 10344936	A1 21-04-2005
EP 0803505	A	29-10-1997	AU 713680	B2 09-12-1999
			AU 1912197	A 30-10-1997
			CA 2203618	A1 26-10-1997
			CN 1165817	A 26-11-1997
			FR 2748026	A1 31-10-1997
			HU 9700811	A2 28-10-1998
			JP 10059936	A 03-03-1998
			NO 971862	A 27-10-1997
			NZ 314679	A 23-12-1998
			PL 319684	A1 27-10-1997
			US 5866587	A 02-02-1999
ZA 9703647	A 19-11-1997			
WO 2006002764	A	12-01-2006	DE 102004031620	A1 02-02-2006
EP 1217002	A	26-06-2002	AT 277053	T 15-10-2004
			AU 783908	B2 22-12-2005
			AU 9744201	A 27-06-2002
			BR 0106248	A 20-08-2002
			CA 2364864	A1 22-06-2002
			CN 1359900	A 24-07-2002
			DE 60105746	D1 28-10-2004
			DE 60105746	T2 06-10-2005
			EA 4254	B1 26-02-2004
			ES 2227096	T3 01-04-2005
			FR 2818643	A1 28-06-2002
			HK 1047100	A1 07-01-2005
			HU 0105410	A2 28-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/000047

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 1217002	A	JP 2002226479	A 14-08-2002	
		MX PA01012896	A 21-07-2003	
		NO 20016177	A 24-06-2002	
		NZ 516338	A 30-05-2003	
		PL 351301	A1 01-07-2002	
		PT 1217002	T 30-11-2004	
		TR 200402720	T4 22-11-2004	
		US 2002137744	A1 26-09-2002	
		ZA 200110517	A 11-07-2002	
		WO 9718194	A	22-05-1997
AU 707707	B2 15-07-1999			
AU 7562496	A 05-06-1997			
BR 9611479	A 13-07-1999			
CA 2237590	A1 22-05-1997			
CN 1202156	A 16-12-1998			
CZ 9801453	A3 12-08-1998			
DK 861236	T3 21-05-2002			
EP 0861236	A1 02-09-1998			
ES 2170884	T3 16-08-2002			
HU 9903405	A2 28-04-2000			
JP 2000500145	T 11-01-2000			
PL 326702	A1 26-10-1998			
PT 861236	T 31-07-2002			
RU 2164914	C2 10-04-2001			
TR 9800849	T2 21-07-1998			
US 6207672	B1 27-03-2001			
WO 03016248	A	27-02-2003	KEINE	