(19) Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 015 040 A1** 2006.10.05

(12) # Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 015 040.3**
(22) Anmeldetag: **31.03.2005**
(43) Offenlegungstag: **05.10.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***C07D 217/26*** (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(71) Anmelder:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Hofmeister, Armin, Dr., 55278 Dexheim, DE;
Schudok, Manfred, Dr., 65817 Eppstein, DE;
Matter, Hans, Dr., 63505 Langenselbold, DE;
Breitschopf, Kristin, Dr., 63067 Offenbach, DE;
Ugolini, Antonio, Dr., Massy, FR

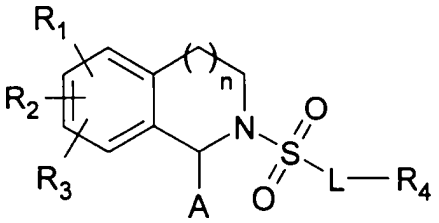
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE10 2004 004974 A1
DE 103 44 936 A1
DE 103 00 015 A1
DE 102 09 299 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Substituierte Tetrahydroisochinoline als MMP-Inhibitoren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Medikament**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),



wobei mindestens ein Substituent R_1, R_2 und R_3 eine löslichkeitssteigernde Gruppe X-Q-Y darstellt, sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinasen beteiligt ist.

Beschreibung

[0001] 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-Metallproteinasen (MMP bzw. 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., Investigational New Drugs 1999, 17, 387–399 und Michaelides et al., Current Pharmaceutical Design 1999, 5, 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 et al., ibid, Seite 788). Insbesondere spielen sie eine wichtige Rolle beim Abbau der Gelenkmatrix in der Arthrose und der Arthritis, sei es nun die Osteoarthrose, Osteoarthritis oder die rheumatoide Arthritis.

[0002] 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 MMP 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. 2001, 89, 201–210): 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-Faktorstimulierte Gen-Transkription, erhöhte Zymogen-Aktivivierung und eine Imbalance des MMP-TIMP-Verhältnisses verursacht (Tissue inhibitors of metalloproteases). Daher ist eine MMP-Inhibierung oder die Wiedererlangung der MMP-TIMP-Balance hilfreich in der Behandlung der atherosklerotischen Erkrankungen. Darüber hinaus werden neben der Atherosklerose auch weitere cardiovaskuläre Erkrankungen durch eine erhöhte MMP-Aktivität zumindest mitverursacht, wie beispielsweise Restenose, dilatierte Cardiomyopathie und der schon erwähnte Myokardinfarkt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Applikation synthetischer Inhibitoren von MMP's in experimentellen Tiermodellen dieser Erkrankungen deutliche Verbesserungen erzielt werden, z. B. betreffend die 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 reduzierte Kollagen-Schädigung, verbessertes extrazelluläres Matrix-Remodelling und eine 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 2001, 61, 1239–1252).

[0003] MMP's spalten Matrixproteine wie Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin, des weiteren prozessieren (d. h. aktivieren oder desaktivieren) MMP's durch 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.

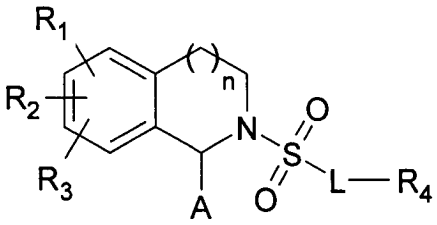
Stand der Technik

[0004] Substituierte Tetrahydroisochinoline waren als Inhibitoren der MMP's beispielsweise in den Patentanmeldungen WO9718194, CN1380288A, WO03016248 und DE102004031850.6 sowie in Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 47–50 und Current Medicinal Chemistry 2001, 8, 425–474 beschrieben.

Aufgabenstellung

[0005] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich in der Regel durch eine verbesserte Löslichkeit, sowie eine geringere Tendenz zur Bindung an Plasmaproteine und eine stärkere Aktivität aus, insbesondere in Serum-basierten Testsystemen. Die verbesserten Eigenschaften wurden erfindungsgemäß erreicht durch den Einbau von mindestens einer löslichkeitssteigernden Gruppe X-Q-Y, die die Lipophilie der erfindungsgemäßen Verbindungen senkt.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel (I)



(I)

wobei
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO_2, CN, OH, $(C_1–C_6)$Alkyl, (C_2-C_6)Alkenyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_1-C_4)Alkylen-(C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_3-C_8)Cycloalkylen-(C_1-C_4)Alkyl, $O(C_1-C_6)$Alkyl, $O(C_2-C_6)$Alkenyl, $O(C_3-C_8)$Cycloalkyl, $O(C_1-C_4)$Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $O(C_3-C_8)$Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, $OC(O)$-(C_1-C_6)Alkyl, $OC(O)$-(C_2-C_6)Alkenyl, $OC(O)$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $OC(O)$-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $OC(O)$-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, $C(O)O$-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)O$-(C_2-C_6)Alkenyl, $C(O)O$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)O$-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)O$-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, $C(O)NR_5R_6$, NR_5R_6, $NR_5C(O)R_6$ oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X eine kovalente Bindung, O, S, NR_7, $C(O)NR_7$, SO_2 oder SO_2NR_7 ist,
Q (C_1-C_4)Alkylen, CH=CH oder C≡C ist,
Y OR_8, NR_8R_9, $C(O)OR_8$, $S(O)_2OR_8$, $SO_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterocycloalkylrest mit 1, 2, 3 oder 4 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroarylrest mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen ist,
wobei 1, 2 oder 3, vorzugsweise ein Rest R_1, R_2 oder R_3 durch X-Q-Y beschrieben wird,
A $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $C(O)NR_{10}OH$ oder CH_2SH ist,
n 0, 1 oder 2 ist,
L definiert wird durch O, NH, $N(C_1-C_6)$Alkyl, eine kovalente Bindung oder (C_1-C_4)Alkylen,
R_4 Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder (C_5-C_{14})Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung, O, S, $O(C_1-C_4)$Alkylen, $N(R_{12})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{10})$, $N(R_{12})$-C(O) oder $N(R_{12})$-C(O)-$N(R_{13})$ ist,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, (C_5-C_{14})Heteroaryl oder (C_3-C_8)Heterocycloalkyl, wobei Phenyl, (C_5-C_{14})Heteroaryl oder (C_3-C_8)Heterocycloalkyl im Rest Z unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, (C_1-C_6)Alkyl, $SO_2(C_1-C_6)$Alkyl, $O(C_1-C_4)$Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_1-C_4)Alkyl-C(O)-O(C_1-C_6)Alkyl, $O(C_1-C_6)$Alkyl, (C_2-C_6)Alkenyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_1-C_4)Alkylen-(C_3-C_8)Cycloalkyl oder (C_3-C_8)Cycloalkylen-(C_1-C_4)Alkyl, $O(C_2-C_6)$Alkenyl, $O(C_3-C_8)$Cycloalkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, $O(C_2-C_6)$Alkinyl, oder $NR_{14}R_{15}$, wobei
R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkenyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, -(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-O-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-NH-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-NH-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-(C_2-C_6)Alkinyl, C(O)-O-(C_2-C_6)Alkinyl oder C(O)-NH-(C_2-C_6)Alkinyl sind,
oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, (C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkenyl, (C_2-C_6)Alkinyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_1-C_4)Alkylen-(C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_3-C_8)Cycloalkylen-(C_1-C_4)Alkyl, $O(C_1-C_6)$Alkyl, $O(C_2-C_6)$Alkenyl, $O(C_2-C_6)$Alkinyl, $O(C_3-C_8)$Cycloalkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, O-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkenyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_1-C_4)Alkylen-(C_3-C_8)Cycloalkyl, -(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-O-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-NH-(C_2-C_6)Alkenyl, C(O)-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-NH-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_8)Cycloalkyl, C(O)-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl-(C_1-C_4)Alkyl, C(O)-(C_2-C_6)Alkinyl, C(O)-O-(C_2-C_6)Alkinyl oder C(O)-NH-(C_2-C_6)Alkinyl sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander H oder (C_1-C_6)Alkyl bedeuten, und

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander H oder $(C_1$-$C_4)$Alkyl sind,
wobei optional unabhängig voneinander ein oder mehrere H-Atome in $(C_1$-$C_6)$Alkyl-, $(C_1$-$C_4)$Alkyl-, $(C_2$-$C_6)$Alkenyl-, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl- oder $(C_2$-$C_6)$Alkinyl-Resten durch F-Atome ersetzt sein können,
oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

[0007] Vorzugsweise betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (I), in der n gleich 1 ist. Ferner betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (I), in der L eine kovalente Bindung oder eine $(C_1$-$C_4)$Alkylengruppe, insbesondere eine kovalente Bindung, ist. Besonders bevorzugt betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (I), in der n gleich 1 und in der L eine kovalente Bindung oder eine $(C_1$-$C_4)$Alkylengruppe, insbesondere eine kovalente Bindung, ist.

[0008] Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel (I), bei denen R_4 Phenyl oder $(C_5$-$C_{14})$Heteroaryl ist, vorzugsweise Phenyl oder $(C_5$-$C_{10})$Heteroaryl, wobei Phenyl oder $(C_5$-$C_{14})$- bzw. $(C_5$-$C_{10})$-Heteroaryl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten, und wobei einer dieser Substituenten eine Gruppe T-Z ist.

[0009] Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel (I), bei denen A gleich $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$ oder $C(O)NR_{10}OH$ ist.

[0010] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), in der
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $O(C_1$-$C_6)$Alkyl, $O(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $OC(O)$-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $OC(O)$-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)O$-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)O$-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)NR_5R_6$, NR_5R_6, $NR_5C(O)R_6$ oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X eine kovalente Bindung, O oder NR_7,
Q $(C_1$-$C_4)$Alkylen,
Y OR_8, NR_8R_9, $C(O)OR_8$, $S(O)_2OR_8$, $S(O)_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterozyklus mit 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder $(C_1$-$C_6)$-Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünf- oder sechsgliedriger aromatischer Heterozyklus mit 1, 2 oder 3 N-Atomen ist,
wobei 1 oder 2 Reste R_1, R_2 oder R_3 durch X-Q-Y beschrieben werden,
A $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$ oder $C(O)NR_{10}OH$ ist,
n 1,
L definiert wird durch eine kovalente Bindung oder $(C_1$-$C_4)$Alkylen,
R_4 Phenyl oder $(C_5$-$C_{14})$Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder $(C_5$-$C_{14})$Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung, O, NH oder $N(C_1$-$C_4)$Alkyl,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, $(C_5$-$C_{14})$Heteroaryl oder $(C_3$-$C_8)$Heterocycloalkyl, wobei Phenyl, $(C_5$-$C_{14})$Heteroaryl oder $(C_3$-$C_8)$Heterocycloalkyl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, $SO_2(C_1$-$C_6)$Alkyl, O-$(C_1$-$C_4)$Alkyl-O-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, O-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $O(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $O(C_2$-$C_6)$Alkinyl, oder $NR_{14}R_{15}$, wobei
R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander definiert werden durch H, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-O-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-NH-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-O-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-NH-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $C(O)$-O-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl oder $C(O)$-NH-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl sind,
oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, $(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $O(C_1$-$C_6)$Alkyl, $O(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $O(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, O-$(C_1$-$C_4)$Alkyl-O-$(C_1$-$C_6)$Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $C(O)$-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-O-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-NH-$(C_1$-$C_6)$Alkyl, $C(O)$-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-O-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-NH-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl, $C(O)$-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl, $C(O)$-O-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl oder $C(O)$-NH-$(C_2$-$C_6)$Alkinyl sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder $(C_1$-$C_6)$Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, und R_{11} unabhängig voneinander H oder $(C_1$-$C_6)$Alkyl bedeuten,
oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

[0011] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), in der
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, $(C_1$-$C_6)$Alkyl, Cyclopropyl, $O(C_1$-$C_6)$Alkyl, Acetyl,

Propionyl, C(O)O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_5R_6 oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q (C_1-C_4)Alkylen, und
Y O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_8R_9, COOH, COO(C_1-C_4)Alkyl, SO_3H, S(O)2O(C_1-C_4)Alkyl, $SO_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterozyklus mit 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünf- oder sechsgliedriger aromatischer Heterozyklus mit 1 oder 2 N-Atomen ist,
wobei ein oder zwei Reste R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben werden,
A COOH, $C(O)NH_2$ oder C(O)NHOH ist,
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl oder (C_5-C_{10})Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder (C_5-C_{10})Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung oder O,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl oder (C_5-C_{10})Heteroaryl, wobei Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, O(C_2-C_6)Alkinyl,
oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkinyl, O(C_1-C_4)Alkyl, O(C_2-C_4)Alkinyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_4)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_5 und R_6 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_6)Alkyl bedeuten,
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_4)Alkyl bedeuten,
oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

[0012] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung ist eine Verbindung der Formel (I), in der
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, O(C_1-C_6)Alkyl, oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q (C_1-C_4)Alkylen, und
Y O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_8R_9, COOH, COO(C_1-C_4)Alkyl, SO_3H, $S(O)_20(C_1$-C_4)Alkyl oder ein Heterozyklus ausgewählt aus der Reihe Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperazinyl oder N-Methyl-piperazinyl ist,
wobei ein oder zwei Reste R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben werden,
A COOH, $C(O)NH_2$ oder C(O)NHOH ist,
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl ist, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung oder O,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, O(C_2-C_6)Alkinyl,
oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkinyl, O(C_1-C_4)Alkyl, O(C_2-C_4)Alkinyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_4)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_4)Alkyl bedeuten,
oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

[0013] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), in denen
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, $(C_1$-$C_4)$Alkyl oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q $(C_2$-$C_3)$Alkylen, und
Y O-$(C_1$-$C_4)$Alkyl, NR_8R_9 oder ein Heterozyklus ausgewählt aus der Reihe Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperazinyl oder N-Methyl-piperazinyl ist,
wobei ein Rest R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben wird,
A COOH oder C(O)NHOH ist,
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl ist, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T O ist, und
Z eine Phenylgruppe ist, wobei die Phenylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, F, Cl, CN, OH, $(C_1$-$C_4)$Alkyl, O$(C_1$-$C_6)$Alkyl, vorzugsweise F oder O$(C_1$-$C_6)$Alkyl,
oder substituiert ist mit 1 oder 2 $(C_1$-$C_4)$Alkyl-Resten,
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder $(C_1$-$C_4)$Alkyl bedeuten,
oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

[0014] Sofern die Verbindungen der Formeln (I) ein oder mehrere Asymmetriezentren enthalten, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als reine optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische in allen Verhältnissen derselben vorliegen.

[0015] Unter dem Begriff $(C_1$-$C_6)$Alkyl werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-Propyl, n-Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutyl oder Neohexyl. $(C_1$-$C_6)$Alkylen-Reste sind entsprechend beispielsweise Methylen, Ethylen, n-Propylen, Iso-Propylen, n-Butylen, Iso-Butylen, tertiär-Butylen, Pentylen, Iso-Pentylen, Neopentylen, Hexylen, 2,3-Dimethylbutylen oder Neohexylen. Unter dem Begriff $(C_1$-$C_4)$Alkyl werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso-Propyl, Iso-Butyl, Butyl oder tertiär-Butyl. $(C_1$-$C_4)$Alkylen-Reste sind entsprechend beispielsweise Methylen, Ethylen, n-Propylen, Iso-Propylen, n-Butylen, Iso-Butylen, tertiär-Butylen. Eine $(C_1$-$C_6)$Alkyl- oder Alkylengruppe, in der ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sind, ist beispielsweise Trifluormethyl, Trifluorethyl, Trifluormethylen oder Trifluorethylen. Eine O$(C_1$-$C_6)$Alkylruppe beispielsweise Methoxy, Ethoxy. Eine O$(C_1$-$C_6)$Alkylgruppe, in der ein oder mehrere H-Atome durch F-Atome ersetzt sind, ist beispielsweise Trifluormethoxy oder Trifluorethoxy.

[0016] Unter dem Begriff $(C_2$-$C_6)$Alkenyl werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge geradkettig oder verzweigt ist und 1, 2 oder 3 Doppelbindungen aufweist, beispielsweise Ethenyl, Propenyl, Iso-Propenyl, Iso-Butenyl oder Butenyl. $(C_2$-$C_6)$Alkenylen-Reste sind entsprechend 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. Die Doppelbindungen können sowohl intern als auch endständig sein.

[0017] Unter dem Begriff $(C_2$-$C_6)$Alkinylen werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge geradkettig oder verzweigt ist und 1–3, vorzugsweise 1 oder 2 Dreifachbindungen aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propenyl, Iso-Propinyl, Iso-Buthylinyl, Butinyl, Pentinyl oder Isomere von Pentinyl oder Hexinyl oder Isomere von Hexinyl. $(C_2$-$C_6)$Alkenylen-Reste sind entsprechend beispielsweise Ethinylen, Propenylen, Iso-Propinylen, Iso-Buthylinylen, Butinylen, Pentinylen. Die Dreifachbindungen können sowohl intern als auch endständig sein.

[0018] Unter dem Begriff $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl werden Reste verstanden, die sich von 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl herleiten. Eine $(C_1$-$C_4)$Alkylen-$(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl-Gruppe ist eine endständige $(C_3$-$C_8)$Cycloalkyl-Gruppe, die über einen $(C_1$-$C_4)$Alkylen-Rest verbrückt ist, beispielsweise Cyclopropylmethyl.

[0019] Unter dem Begriff $(C_3$-$C_8)$Heterocycloalkyl werden Reste verstanden, die sich von 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl herleiten, in denen ein oder mehrere Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind,

beispielsweise 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen, beispielsweise ein Sauerstoffatom und ein Stickstoffatom. Die (C_3-C_8)Heterocycloalkyl-Reste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über die 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder die 8-Position. Die Anbindung kann über ein C-Atom oder ein N-Atom erfolgen. (C_3-C_8)Heterocycloalkyl-Reste sind beispielsweise Pyrrolidinyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl, Pyranyl, Dioxanyl, Morpholinyl. Bevorzugt sind (C_5-C_6)Heterocycloalkyl-Reste, insbesondere (C_5-C_6)Heterocycloalkyl-Reste mit 1, 2, 3 oder 4 N- und/oder O-Atomen, in denen N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind. Besonders bevorzugt ist Morpholinyl.

[0020] (C_5-C_{14})-Heteroarylreste sind aromatische mono-, bi- oder tricyclische (C_5-C_{14})-Ringverbindungen, in denen ein oder mehrere Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. (C_5-C_{10})-Heteroarylreste sind aromatische mono-, bioder tricyclische (C_5-C_{10})-Ringverbindungen, in denen ein oder mehrere Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position. Als (C_5-C_{10})- bzw. (C_5-C_{14})Heteroarylreste gelten beispielsweise 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4-oder 5-Isothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyraziyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also zum Beispiel 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

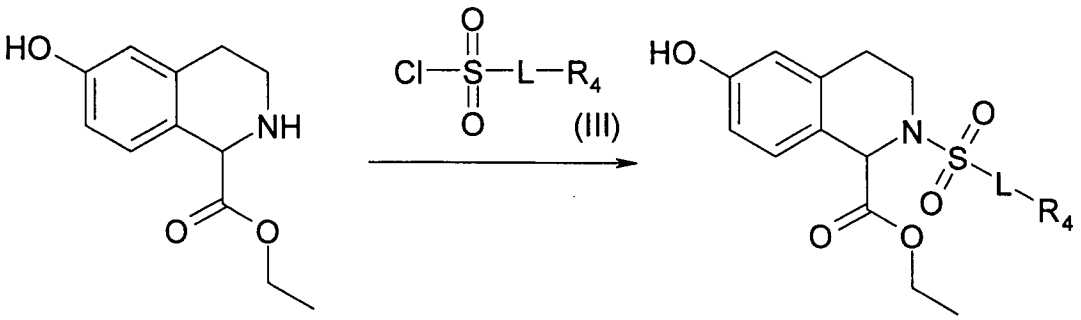
[0021] Besonders bevorzugte Heteroarylreste sind die 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylreste mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, zum Beispiel Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl, sowie Pyridyl und Pyrimidinyl. Desweiteren sind bevorzugt die annelierten Ringsysteme Benzofuranyl, Benzimidazolyl und Indolyl. Speziell bevorzugt ist Pyrazolyl, Indolyl und Pyridyl.

[0022] Unter pharmakologisch verträglichen Salzen von Verbindungen der Formel (I) versteht man sowohl deren organische als auch anorganische Salze, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences (17. Auflage, Seite 1418 (1985)) beschrieben sind. Aufgrund der physikalischen und chemischen Stabilität und der Löslichkeit sind für saure Gruppen unter anderem Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze bevorzugt; für basische Gruppen sind unter anderem Salze der Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Methylsulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder von Carbonsäuren oder Sulfonsäuren geeignet, beispielsweise als Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate, sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäurenbevorzugt. Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel (I) und (II), einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel (I) und (II) 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 oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel (I) oder (II) 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-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

[0023] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (I), das wie folgt beschrieben wird.

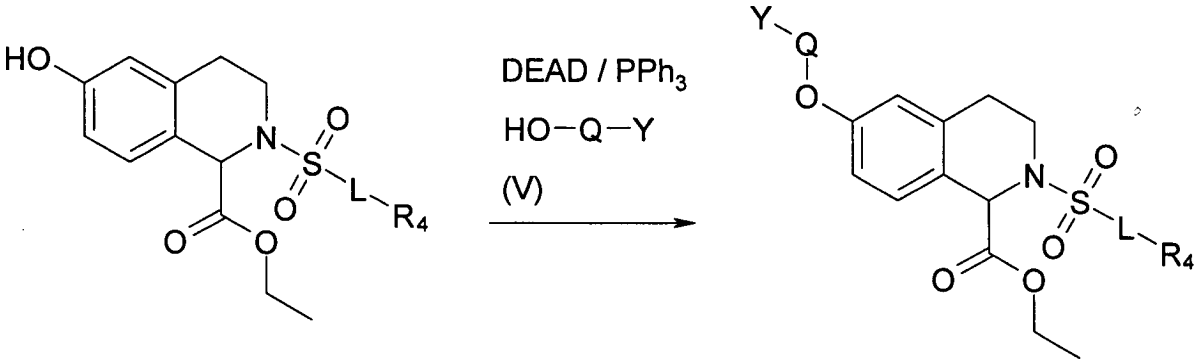
[0024] Seitenketten vom Typ X-Q-Y werden vorzugsweise in den Positionen 5 oder 6 des Tetrahydroisochinolingerüsts eingeführt. Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden an 5- bzw. 6-substituierten Verbindungen der Formel (I) beispielhaft erläutert, in denen X gleich Sauerstoff und A gleich COOH oder

C(O)NHOH ist:
Im Falle der 6-substituierten Verbindungen der Formel (VIII) vide infra geht man von käuflichem 6-Hydroxy-tetrahydroisochinolin-carbonsäure-ethylester (II) aus und setzt zunächst mit einem Sulfonsäurechlorid (III) um und erhält so die entsprechenden Sulfonamide (IV).



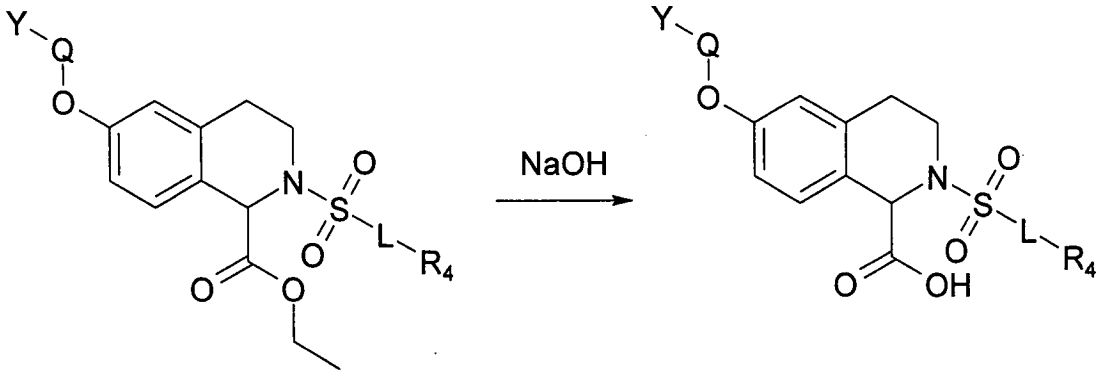
(II) (III) (IV)

[0025] Der Aufbau der Seitenkette in der 6-Position gelingt zum Beispiel durch Umsetzung der Sulfonamide (IV) mit zum Beispiel Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin und den entsprechenden Alkoholen (V) zu den gewünschten Ethern (VI) mit hydrophiler Seitenkette in der 6-Position. Statt Diethylazodicarboxylat können andere Dialkylazodicarboxylate eingesetzt werden. Anstelle von herkömmlichem Triphenylphosphin eignen sich ebenfalls polymergebundene Analoga.



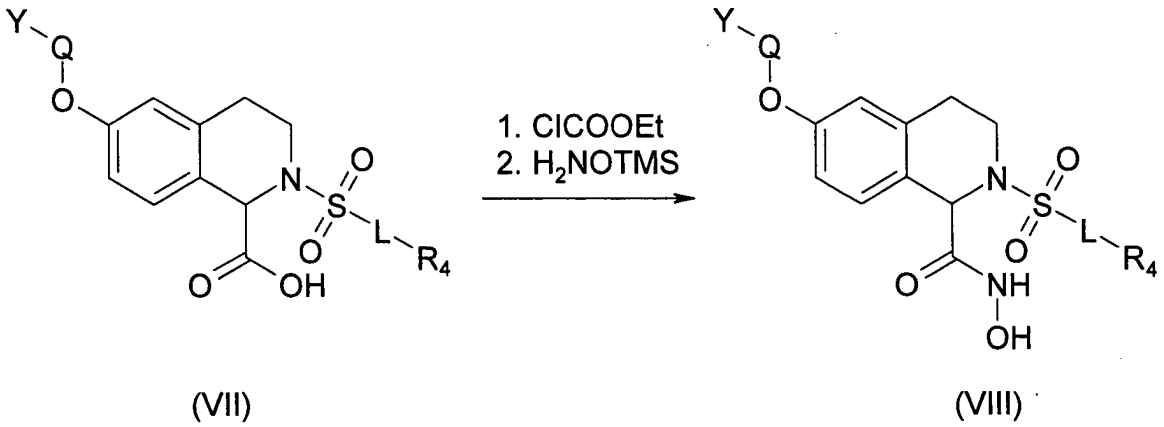
(IV) (VI)

[0026] Anschließende Verseifung der Esterfunktion liefert die Carbonsäuren (VII).



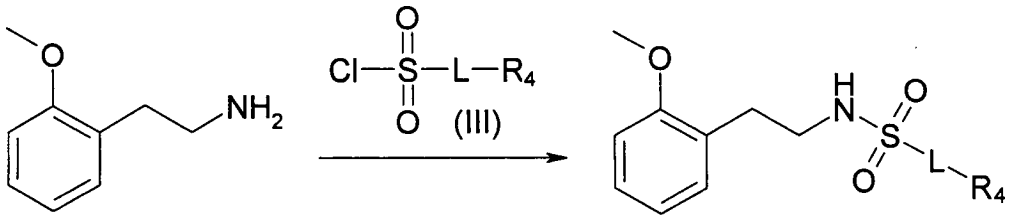
(VI) (VII)

[0027] Diese können durch dem Fachmann bekannte Methoden in die analogen Hydroxamsäuren (VIII) überführt werden.



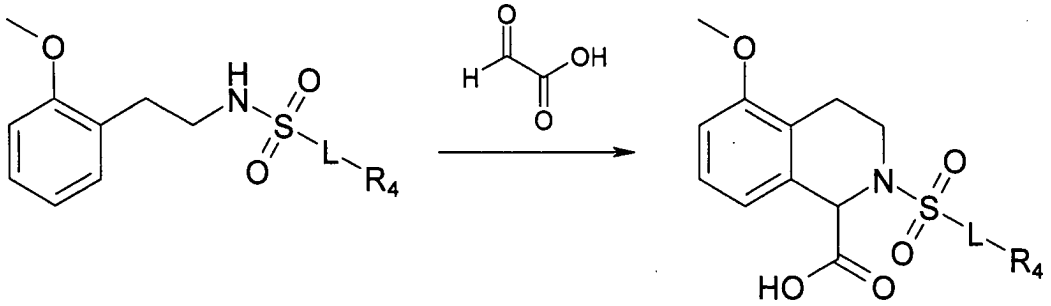
(VII) (VIII)

[0028] Im Falle der analogen 5-substituierten Verbindungen der Formel (XVI) geht man von kommerziell erhältlichem ortho-Methoxy-Phenylethylamin (IX) aus, das in der ersten Stufe zunächst mit einem Sulfonsäurechlorid (III) zur Einführung des gewünschten Rest R_4 umgesetzt wird, wobei man zu den Sulfonamiden (X) gelangt.



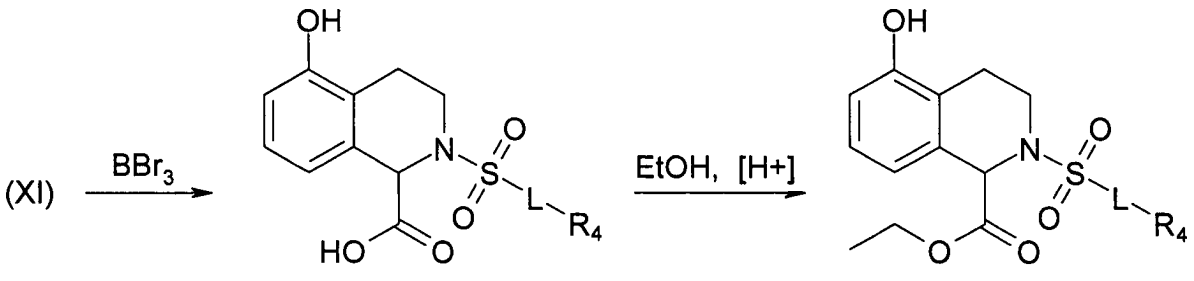
(IX) (X)

[0029] Diese können dann durch eine Pictet-Spengler Cyclisierung mit Glyoxal in die entsprechenden Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuren (XI) überführt werden.



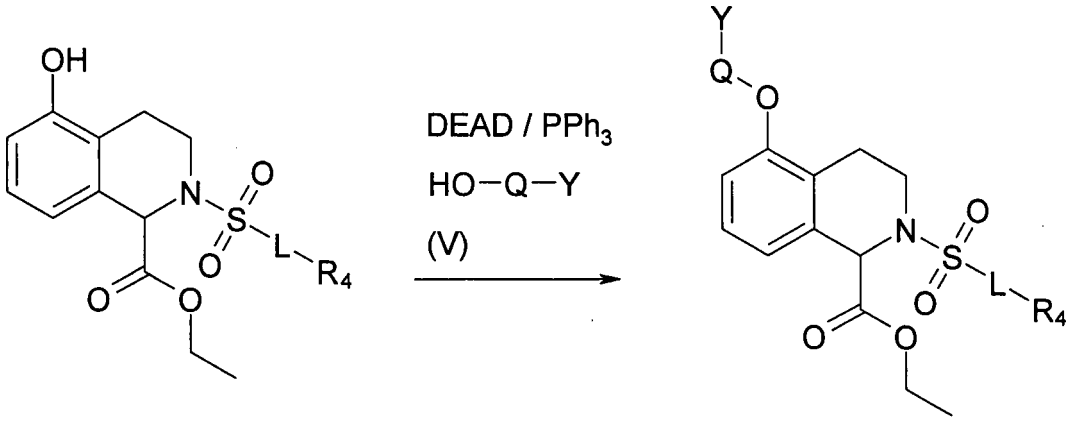
(X) (XI)

[0030] Anschließende Etherspaltung durch Bortribromid liefert das freie Phenol (XII), das durch herkömmliche Verfahren in den analogen Ester (XIII) überführt werden kann.



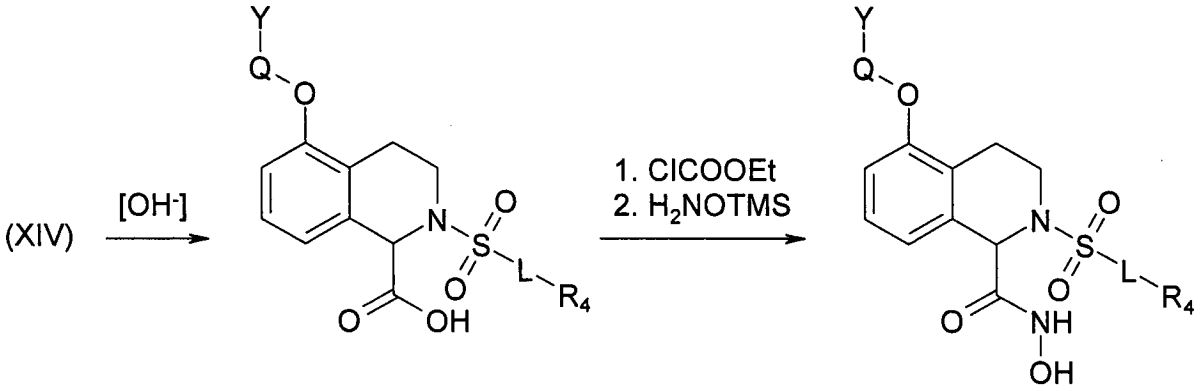
(XII) (XIII)

[0031] Verbindung (XIII) wird wiederum analog zu der bei (IV) beschriebenen Mitsunobu-Reaktion in den entsprechenden Ether (XIV) überführt, der nun die hydrophile Seitenkette in der 5-Position des Tetrahydroisochinolinbausteins trägt.



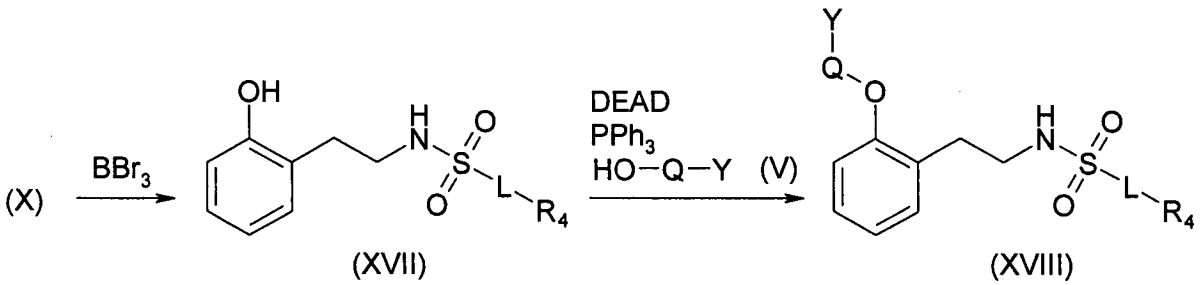
(VIII) (XIV)

[0032] Analoges Vorgehen wie bei den 6-substituierten Derivaten liefert nach Verseifung die freien Carbonsäuren (XV), die anschließend in die analogen Hydroxamsäuren (XVI) überführt werden können.



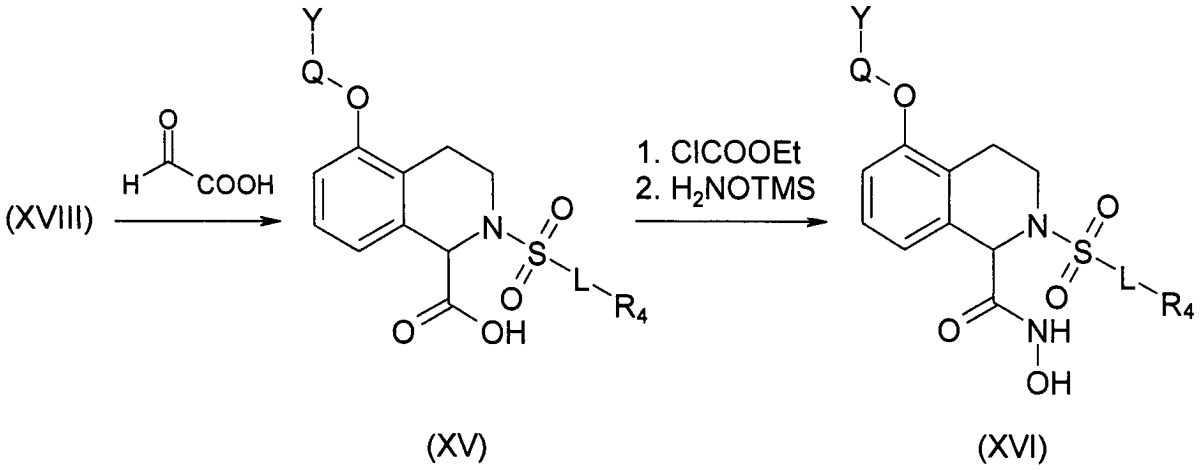
(XV) (XVI)

[0033] Alternativ hierzu lassen sich die Zwischenverbindungen X mittels Bortribromid in die die entsprechenden Phenole (XVII) spalten, die dann direkt in eine Mitsunobu-Reaktion eingesetzt werden können, um die Alkohole V einzuführen.

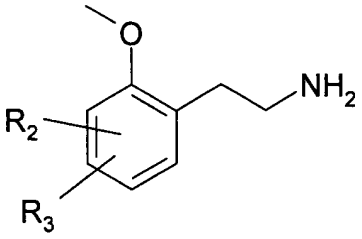


(XVII) (XVIII)

[0034] Weitere Umsetzung mit Glyoxal in einer Pictet-Spengler Reaktion liefert die Tetrahydroisochinolin-carbonsäuren (XV), die analog zu den bereits beschriebenen Synthesen in die entsprechenden Hydroxamsäurensäuren (XVI) überführt werden können.

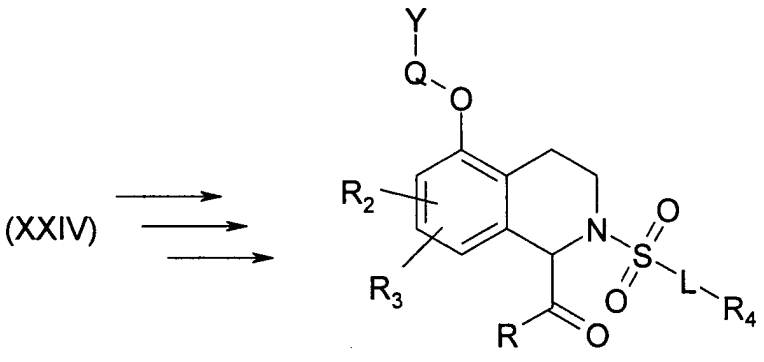


[0035] In Analogie zu dieser Synthese lassen sich auch die Verbindungen mit weiteren Substituenten am Tetrahydroisochinolin-baustein herstellen, in dem man bereits mehrfach substituierte Phenylethylamine (XIX) als Startmaterialien verwendet:

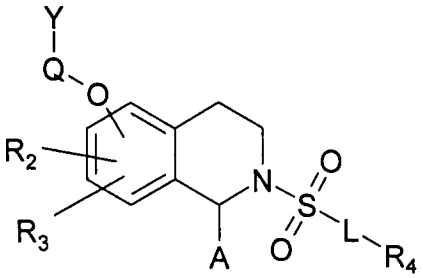


(XIX)

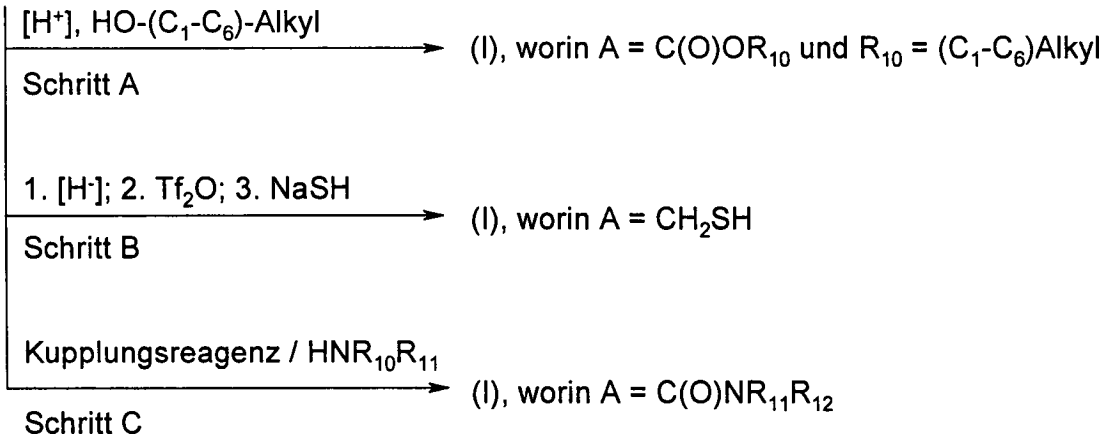
[0036] Diese lassen sich analog zu (IX) durch die gleichen Synthesesequenzen in die gewünschten Carbonsäuren (XX), bzw. Hydroxamsäuren (XXI) überführen.



[0037] Ausgehend von den gezeigten Synthesen zu den 5-, bzw. 6-substituierten Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuren (XX) bzw. (VII) lassen sich Derivate, wie die entsprechenden Ester, Thiole oder Amide gemäß dem folgenden allgemeinen Syntheseschema herstellen:



(XX) oder (VII), worin jeweils A = COOH

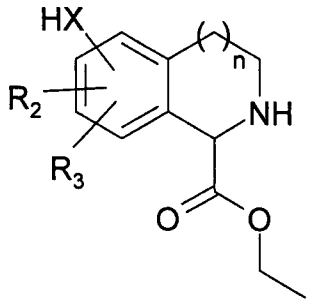


[0038] Die dem Fachmann bekannte säurekatalysierte Veresterung (Schritt A) der Carbonsäuren (XX) bzw. (VII) mit (C_1-C_6)-Alkylalkoholen liefert Verbindungen der Formel (I), bei denen A gleich C(O)O(C_1-C_6)Alkyl ist.

[0039] Reduktion mit beispielsweise $LiAlH_4$, anschließende Überführung des entstandenen Alkohols in eine Abgangsgruppe mit zum Beispiel Trifluotmethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) und nukleophile Substitution mit beispielsweise NaSH (Schritt B) liefert Verbindungen der Formel (I), bei denen A gleich CH_2SH ist.

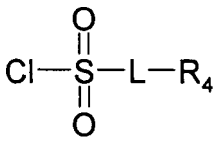
[0040] Ferner lassen sich die Carbonsäuren (XX) oder (VII) auch in Gegenwart von Aminen $HNR_{10}R_{11}$ durch dem Fachmann bekannte Amidkupplungsmethoden, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid-vermittelt, in Verbindungen der Formel (I) überführen, bei denen A gleich $C(O)NR_{10}R_{11}$ ist.

[0041] Gegenstand der Erfindung ist daher ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet dass
in Schritt 1 ein Tetrahydroisochinolin der Formel (XXII)



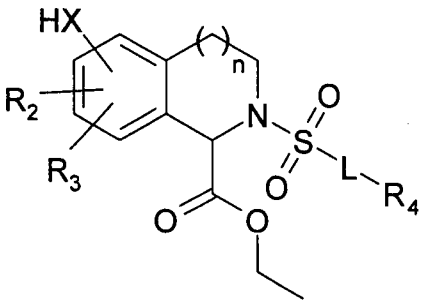
(XXII)

mit einem Sulfonsäurechlorid (III) umgesetzt wird,



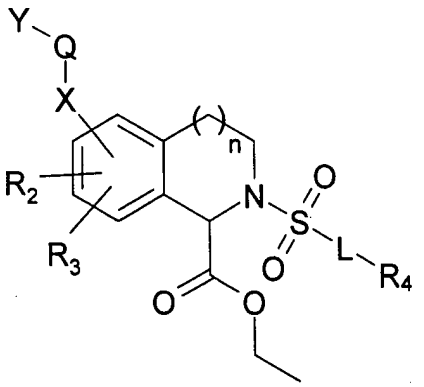
(III)

wobei das Sulfonamid (XXIII) gebildet wird



(XXIII),

in Schritt 2 die Verbindung (XXIII) mit einem Dialkylazodicarboxylat und Triphenylphosphin und einer Verbindung HO-Q-Y(V) zur Verbindung (XXIV) umgesetzt wird,



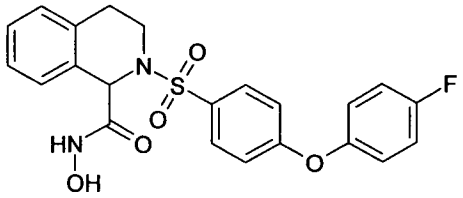
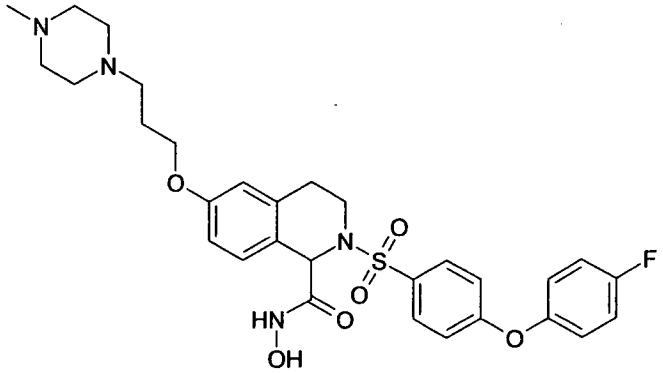
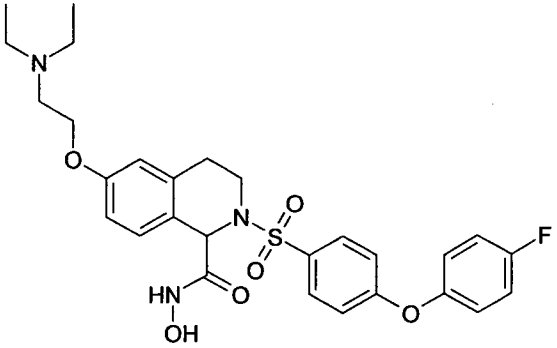
(XXIV),

in Schritt 3 die Estergruppe in der Verbindung (XXIV) mittels einer Base verseift wird, wobei sich eine Verbindung der Formel (I) bildet, in der A $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich H ist,
und optional in Schritt 4 mittels saurer Veresterung durch Umsetzung mit einem (C_1-C_6)Alkylchlorid eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich (C_1-C_6)Alkyl ist,
oder optional in Schritt 5 durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) bildet, in der A $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich H ist, mit Cl-COOEt und anschließender Zugabe von R_{10}HNOTMS eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)NR_{10}OH$ ist,
oder optional in Schritt 6 ein Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich CH_2SH ist, wobei die Carbonsäure zunächst mit einem Hydrid reduziert wird und in einem Folgeschritt der dabei intermediär entstandene Alkohol mit einer Abgangsgruppe versehen wird, die durch anschließende Reaktion mit einem Thiolat (SH-) das entsprechenden Thiol liefert,
oder optional in Schritt 7 ein Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)NR_{10}R_{11}$ ist, wobei die Carbonsäure in Gegenwart einer Base mit einem Amin (C_1-C_6)Alkyl-NH_2 umgesetzt wird.

[0042] Vorzugsweise ist in dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) n gleich 1.

[0043] Es hat sich nun gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit einer Seitenkette des Typs X-Q-Y eine signifikant bessere Löslichkeit in wässrigen Medien aufweisen als die analogen unsubstituierten Verbindungen. Desweiteren wird die Proteinbindung durch Einfügen des Substituenten X-Q-Y verringert. Die Aktivität der Hydroxamsäuren in den serumbasierten Testsystemen konnte damit deutlich verbessert werden. Überraschenderweise wurde ferner gefunden, dass im Falle von Verbindungen der Formel (I), in denen A = COOH ist (Carbonsäuren), eine deutliche Steigerung der Aktivität auftritt. Dies zeigt sich insbesondere in den serumbasierten Testsystemen, in denen Carbonsäure-substituierte Verbindungen ohne die hier beschriebenen Seitenketten (X-Q-Y) bislang keine Aktivität zeigten.

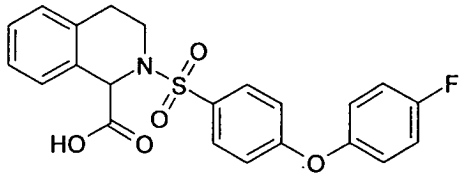
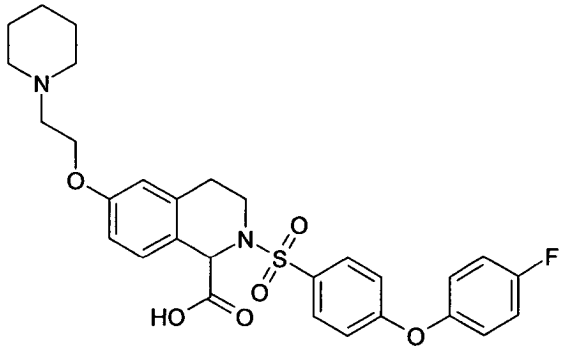
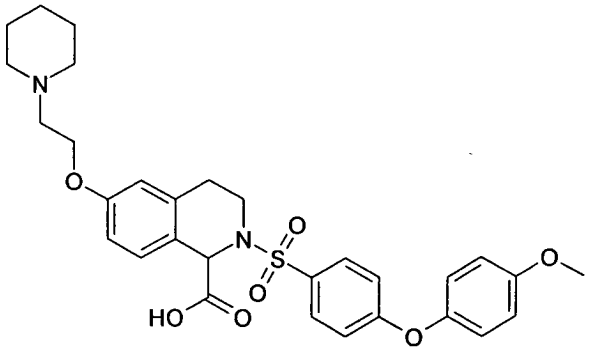
Tabelle 1: Hydroxamsäure-Derivate

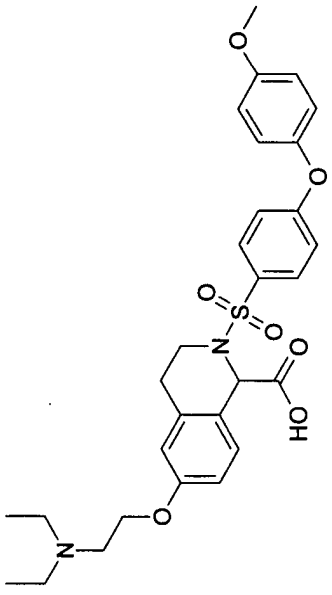
Nr.	Beispiel-verbindung	Struktur	MMP-9 * [µM]	Löslichkeit** [µM]	Proteinbindung (human), [%]	X-Q-Y
1	- (Vergleichs-verbindung)		2,5	<1	99,8	Vergleichsverbindung ohne (X-Q-Y)-Seitenkette
2	**3**		0,2	23	99,0	3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propoxy-
3	**9**		0,02	153	93,9	2-Diethylamino-ethoxy-

5	**13**		0,6	16	98,9	2-Piperidin-1-yl-ethoxy-
4	**15**		0,2	107	98,8	2-Diethylamino-ethoxy-

* serum basierter Assay; ** Löslichkeitsmessungen mittels CLND (Chemo Lumineszent Nitrogen Detector)

Tabelle 2: Carbonsäure-Derivate

Nr.	Beispiel-verbindung	Struktur	MMP-9 Aktivität [µM]	X-Q-Y
1	- (Vergleichs-verbindung)		> 100	Vergleichsverbindung ohne (X-Q-Y)-Seitenkette
2	**2**		8,7	2-Piperidin-1-yl-ethoxy-
3	**14**		7,5	2-Piperidin-1-yl-ethoxy-

4	**16**		2-Diethylamino-ethoxy-
			6,6

* serum basierter Assay

[0044] Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel beinhaltend einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder (II) und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel (I) und/oder (II) 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.

[0045] Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen

zur selektiven Prophylaxe und/oder Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt ist. Dazu gehören die einleitend beschriebenen Indikationen. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie Remodelling des Herzens nach einem Herzinfarkt und Atherosklerose oder von instabiler Angina Pectoris, Herzversagen, Stenose, septischer Schock, Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Ulceration, degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, von 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, und zur Prophylaxe von Myokard- und Cerebralinfarkten.

[0046] 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.

[0047] 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 bringt.

[0048] 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 protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche physiologisch verträglichen Hilfsmittel- oder Trägerstoffe wie 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, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

[0049] Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der 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.

[0050] 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 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.

[0051] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden im allgemeinen oral oder parenteral verabreicht, aber auch eine rektale Anwendung ist prinzipiell möglich. Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Dragees, (Mikro-)Kapseln, Zäpfchen, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole, Tropfen oder injizierbare Lösungen in Ampullenform sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung üblicherweise Trägerstoffe und Zusätze und/oder Hilfsmittel wie Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler Verwendung finden.

[0052] Übliche pharmakologisch geeignete Träger- oder Hilfsstoffe sind beispielsweise Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Vitamine, Callulose und ihre Derivate, tierische oder pflanzliche Öle, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser, Alkohole, Glycerin und mehrwertige Alkohole.

[0053] Gegebenenfalls können die Dosierungseinheiten für die orale Verabreichung mikroverkapselt werden, um die Abgabe zu verzögern oder über einen längeren Zeitraum auszudehnen, wie beispielsweise durch Überziehen oder Einbetten des Wirkstoffs in Teilchenform in geeignete Polymere, Wachse oder dergleichen.

[0054] Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis einer oder mehrerer Verbindungen der erfindungsgemäßen Spirobenzofuranlactam-Derivate enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln und Suppositorien kann diese Dosis bis zu etwa 500 mg, bevorzugt jedoch etwa 0,1 bis 200 mg, und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 200 mg, vorzugsweise aber etwa 0,5 bis 100 mg, pro Tag betragen.

[0055] Die zu verabreichende Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht, Alter, Geschlecht und Zustand des Säugers. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber in mehreren kleineren Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

[0056] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden dadurch hergestellt, daß man ein oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) optional mit einem oder mehreren der üblichen Träger- oder Hilfsstoffe sowie in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Ausführungsbeispiel

[0057] In den sich anschließenden Beispielen wird die Erfindung weiter erläutert. Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht. Mischungsverhältnisse bei Flüssigkeiten beziehen sich auf das Volumen, wenn keine anderen Angaben gemacht wurden.

Experimenteller Teil

[0058] Liste der verwendeten Abkürzungen:

abs.	absolut
ACN	Acetonitril
Bsp.	Beispiel
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DMF	Dimethylformamid
eq.	Äquivalent
ESI	Electron Spray Ionization
konz.	konzentriert
LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
Merck	Firma Merck KGaA, Deutschland
R_t	Retentionszeit
TFA	Trifluoro acetic acid; Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
YMC	Firma YMC, Japan
Vbdg.	Verbindung

Beispiel 1: Herstellung von Beispielverbindungen

Beispielverbindungen 3 und 4:

3:
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxamid;
4: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
3A: 4-Fluorphenoxy-benzolsulfonsäurechlorid;
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 13,05 g 4-Fluorphenoxybenzol (0,069 mol) werden 16,1 g (0,138 mol) Chlorsulfonsäure langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 50 ml Dichlormethan zugegeben und einmal mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch zweimal mit je 50 ml H_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wird. Ausbeute: 11,03 g; 60%.
3B: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methyles-

ter;
Eine Lösung von 360 mg (1,7 mmol) 6-Hydroxy-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuremethylester-hydrochlorid in 5 ml Pyridin wird bei 0 °C mit 512 mg (1,95 mmol) 4-Fluorphenoxy-benzolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Lösung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluß vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und dreimal mit gesättigter NH_4Cl-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, wobei die Titelverbindung als gelber Feststoff isoliert werden kann, Ausbeute 98%.
3C: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
250 mg (0,55 mmol) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester werden in 5 ml THF gelöst. Bei Raumtemperatur werden 216 mg (0,825 mmol) Triphenylphosphin, 142 µl (0,825 mmol) DEAD, sowie 120 mg (0,825 mmol) 3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-propan-1-ol zugegeben und die Lösung 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei das gewünschte Produkt als farbloser Feststoff isoliert werden kann.
Ausbeute 76%.
3: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure -hydroxamid;
4: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
Eine Lösung von 61 mg (0,88 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 1 ml H_2O wird mit einer Lösung von 56 mg (1,4 mmol) NaOH in 0,5 ml H_2O versetzt und für 10 Minuten gerührt. Bei 0 °C wird eine Lösung von 240 mg (0,4 mmol) 2-[4-(4-Fluorphenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4- tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-methylester in 0,5 ml Dioxan zugegeben und bei 0 °C gerührt. Zum Erreichen eines vollständigen Umsatzes wird noch zweimal mit 61 mg (0,88 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid, sowie 56 mg (1,4 mmol) NaOH versetzt. Zur Aufarbeitung wird mit 1 N HCl neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Chromatohraphie des Rückstandes an Kieselgel liefert die Hydroxamsäure (Beispielverbindung 3) als farblosen Feststoff in 46% Ausbeute, sowie die Carbonsäure (Beispielverbindung 4), ebenfalls als farblosen Feststoff in einer Ausbeute von 15%.

Beispielverbindungen 1 und 2:

1: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxamid;
2: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
1A: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (3B) wird nach der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Piperidin-4-yl-ethanol umgesetzt.
1: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxamid;
2: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
Die Titelverbindungen werden ausgehend von 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester nach der unter Beispielverbindungen 3/4 beschriebenen Methode hergestellt.

Beispielverbindungen 5 und 6:

5: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
6: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure;
5A: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-methylester;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (3B) wird nach der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Methoxy-ethanol umgesetzt.
5: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
6: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure;
Die Titelverbindungen werden ausgehend von 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-etho-

xy)-1,2, 3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuremethylester nach der unter Beispielverbindungen 3/4 beschriebenen Methode hergestellt.

Beispielverbindungen 7 und 8:

7: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
8: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure;
7A: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
667 mg (2,0 mmol) polymergebundenes PPh_3 (3 mmo/g) wird in 2 ml THF vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 229 mg (0,5 mmol) 2-(4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (3B), 242 µl (2,0 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol und 311 µl (2,0 mmol) DEAD versetzt. Nach einer Stunde wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 98:2), wobei 53% der Titelverbindung erhalten werden.
8: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure;
86 mg (0,15 mmol) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-methylester werden in 15 ml 6 N HCl auf 70 °C erhitzt. Nach einer Stunde wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und mit 5 N NaOH neutralisiert. Die wässrige Lösung wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt, wobei die Carbonsäure in einer Ausbeute von 75% isoliert werden kann.
7B:
2-(4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amid;
Zu einer Lösung von 98 mg (0,176 mmol) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure und 46 mg (0,325 mmol) O-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-hydroxylamin in 3 ml DMF wurde bei 0 °C eine Lösung von 40 mg (0,264 mmol) HOBt und 51 mg (0,264 mmol) EDC in 2 ml DMF zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde auf H_2O gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 99:1), wobei dir Titelverbindung als farbloser Feststoff isoliert wurde. Ausbeute: 80%).
7: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
93 mg (0,141 mmol) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1, 2, 3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-amid wurden in 5 ml Metahnol mit 40 mg (0,212 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach drei Stunden wurde vom Lösungsmittel berfreit und der Rückstand zwischen H_2O und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde isoliert, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan → Dichlormethan/Methanol 1:1), wobei die Titelverbindung nach Verreiben mit Diisopropylether als farboser Feststoff isoliert werden konnte. Ausbeute 25%.

Beispielverbindungen 9 und 10:

9: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
10: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
9A: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (3B) wird nach der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Diethylamino-ethanol umgesetzt.
10: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-methylester wird analog der unter 8 beschriebenen Methode sauer verseift.
9: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure wird nach der unter 19 beschriebenen Methode in die gewünschte Hydroxamsäure überführt.

Beispielverbindungen 11 und 12:

11: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
12: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure;
11A: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (3B) wird nach der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Imidazol-1-yl-ethanol umgesetzt.
12: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-methylester wird analog der unter 8 beschriebenen Methode sauer verseift.
11: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure wird nach der unter 19 beschriebenen Methode in die gewünschte Hydroxamsäure überführt.

Beispielverbindungen 13 und 14:

13: 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
14: 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperid in-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
13A: 4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzol-sulfonylchlorid;
Die Titelverbindung wird nach literaturbekanntem Verfahren durch Chlorsulfonierung von 4-Methoxy-biphenylether hergestellt (Patent US6153757).
13B: 6-Hydroxy-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-methylester;
4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzol-sulfonylchlorid wird analog zu der in 3B beschriebenen Methode mit 6-Hydroxy-tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuremethylester-hydrochlorid zu dem gewünschten Sulfonamid umgesetzt.
13C: 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
6-Hydroxy-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester wird analog zu der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Piperidin-1-yl-ethanol umgesetzt.
13: 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
14: 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
Die Titelverbindungen werden ausgehend von 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuremethylester nach der unter Beispielverbindungen 3/4 beschriebenen Methode hergestellt.

Beispielverbindungen 15 und 16:

15: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
16: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
15A: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
6-Hydroxy-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (13B) wird analog zu der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Diethylamino-ethanol umgesetzt.
15: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
16: 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-car-

bonsäure;
Die Titelverbindungen werden ausgehend von 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuremethylester nach der unter Beispielverbindungen 3/4 beschriebenen Methode hergestellt.

Beispielverbindungen 17 und 18:

17: 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
18: 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
17A: 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester;
6-Hydroxy-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (13B) wird analog zu der unter 3C beschriebenen Methode mit 2-Imidazol-1-yl-ethanol umgesetzt.
17: 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
18: 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
Die Titelverbindungen werden ausgehend von 6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure nach der unter Beispielverbindungen 3/4 beschriebenen Methode hergestellt.

Beispielverbindungen 19 und 20:

19: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
20: 2-(4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
19A: 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzolsulfonamid;
0,256 ml (1,74 mmol) ortho-Methoxy-phenethylamin, sowie 0,243 ml (1,74 mmol) Triethylamin werden in 20 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 500 mg (1,74 mmol) 4-Fluorphenoxy-benzolsulfonsäurechlorid (3A) in 10 ml THF versetzt. Nachdem eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird von den entstandenen Salzen abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt, wobei die Titelverbindung in einer Ausbeute von 89% isoliert werden kann.
19B: 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-benzolsulfonamid;
620 mg (1,54 mmol) 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-[2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl]-benzolsulfonamid werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei –40 °C mit 3,09 ml (3,09 mmol) einer 1 M Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere vier Stunden gerührt. Im Anschluß wird auf Wasser gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit H_2O gewaschen. Die Dichlormethanphase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert, wobei das gewünschte Phenol als braunes Öl isoliert werden kann. Rohausbeute 89%.
19C: 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-{2-[2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-benzolsulfonamid;
200 mg (0,516 mmol) 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethyl]-benzolsulfonamid werden in 20 ml THF mit 230 mg (0,878 mmol) Triphenylphosphin, 141 µl (0,774 mmol) DEAD und 0,165 ml (1,239 mmol) 2-Piperidin-1-yl-ethanol analog zu der unter 3C beschriebenen Methode umgesetzt, wobei die Titelverbindung in einer Ausbeute von 69% erhalten wird.
20: 2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
110 mg (0,221 mmol) 4-(4-Fluor-phenoxy)-N-{2-[2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethyl}- benzolsulfonamid werden zusammen mit 49,1 µl (0,441 mmol) Glyoxalsäure (50%ig in H_2O) in 5 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei die gewünschte Carbonsäure in einer Ausbeute von 52% erhalten wird.
19: 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperid in-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
Zu einer Lösung von 38 mg (68,5 µmol) 2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure und 16,6 µl (151 µmol) N-Metylmorpholin in 2 ml DMF werden bei –20 °C 8,16 µl (85,6 µmol) Ethylchloroformat gegeben und 30 Minuten bei –20 °C gerührt. Danach wird mit 37,2 µl (274 µmol) O-Trimethylsilyl-hydroxylamin versetzt und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Stehen über Nacht wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch eine Chromatographie an Kie-

selgel gereinigt, wobei die Titelverbindung als farbloser Feststoff isoliert werden kann. Ausbeute 46%.

Beispielverbindungen 21 und 22:

21: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
22: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
21A: N-[2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonamid; 1,0 g (3,2 mmol) 5-Brom-2-methoxy-phenylethylamin-Hydrochlorid werden zusammen mit 1,25 g (9,6 mmol) Hünigs Base in 10 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0 °C mit einer Lösung von 1,02 g (3,5 mmol) 4-(4-Fluor-phenoxy)-benzolsulfonylchlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit ca. 30 ml Dichlormethan verdünnt und mit 2 N HCl, 1 N NaOH sowie mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reiningung weiter umgesetzt werden.
21B: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-1-carbonsäure;
0,81 g (1,7 mmol) N-(2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonamid (Rohprodukt, 21A) werden in 10 ml Trifluoressigsäure mit 0,32 g (3,4 mmol) Glyoxalsäure-Monahydrat bei Raumtemperatur gerührt. Nach 12 Stunden wird auf Eis gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen mit $MgSO_4$ und Einengen werden 0,84 g der Titelverbindung erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden können.
21C: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-1-carbonsäure;
0,84 g (1,6 mmol) 8-Brom-2-(4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro- isochinoline-1-carbonsäure (Rohprodukt, 21B) werden in 20 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0 °C wird eine Lösung von 1,19 g (4,7 mmol) Bortribromid in 10 ml Dichlormethan zugetropft und die Lösung langsam auf Raumtemperatur kommen lassen. Nach zwei Stunden wird zweimal mit 2 N HCl und einmal mit H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, wobei 0,61 g der Titelverbindung erhalten werden, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden können.
21D: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-1-carbonsäure-ethylester;
0,60 g (1,2 mmol) 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- isochinoline-1-carbonsäure (Rohprodukt, 21C) werden in 10 ml Ethanol mit 0,25 ml konz. H_2SO_4 versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Nach fünf Stunden werden weitere 0,25 ml konz. H_2SO_4 zugegeben und eine weitere Stunde zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird eingeengt, der Rückstand in ges. Na_2CO_3-Lösung aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.
21E: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-ethylester;
0,515 g PPh_3 (polymer gebunden, 1,2 -1,5 mmol/g) werden in 5 ml Dichlormethan mit 0,13 g Diisopropylazodicarboxylat versetzt und 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach werden 0,17 g (0,31 mmol) 8-Brom-2-(4-(4-fluor-phenoxy)benzolsulfonyl]-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro- isochinoline-1-carbonsäure-ethylester (Rohprodukt, 21 D), 0,031 g (0,31 mmol) Triethylamin und 0,04 g (0,31 mmol) 2-Piperidin-1-yl-ethanol zugegeben und bei Raumtemperatur geschüttelt, bis mittels LCMS-Kontrolle keine weitere Umsatzsteigerung mehr festhestellt werden kann. Zur Aufarbeitung wird filtriert und das Filtrat zweimal mit H_2O gewaschen. Die wässrigen Phasen werden zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird an einer präp. HPLC gereingt, wobei 0,08 g der Titelverbindung als Trifluoracetat erhalten werden.
22: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
0,25 g (0,38 mmol) 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-ethylester werden in 7 ml Methanol mit 2 ml 2 N KOH versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden werden weitere 2 ml 2 N KOH zugegeben und noch eine Stunde gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Methanol abrotiert und der wässrige Rückstand mit 2 N HCl auf einen pH-Wert von 6–7 eingestellt. Absaugen des Niederschlags und Trocknen liefert 0,13 g der gewünschten Carbonsäure.
21: 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure-hydroxyamid;
0,1 g (0,16 mmol) 8-Brom-2-[4-(4-fluor-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure werden nach der unter Beispiel 19 beschriebenen Methode in die gewünschte Hydroxamsäure 21 überführt, wobei nach Reinigung an einer präp. HPLC die Titelverbindung als Trifluoracetat erhalten wird.

Beispielverbindung 23:

23: 5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-2-toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-hydroxamsäure;
23A: N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4-methyl-benzolsulfonamid;
5,0 g (33 mmol) ortho-Methoxy-phenethylamin wurden analog zu der unter 19A beschriebenen Methode mit 1,2 Äquivalenten para-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt, wobei die Titelverbindung in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wird.
23B: N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-methyl-benzolsulfonamid;
Die Titelverbindung wird ausgehend von N-[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4-methylbenzolsulfonamid analog zu der unter 19B beschriebenen Methode hergestellt, wobei ebenfalls das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.
23C: 4-Methyl-N-{2-[2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-benzolsulfonamid;
N-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-methyl-benzolsulfonamid wird mit 2-Piperidin-1-ylethanol nach der unter 3C beschriebenen Methode umgesetzt. Ausbeute 69%.
23D: 5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-2-(toluol-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
4-Methyl-N-{2-[2-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-benzolsulfonamid wird mit Glyoxalsäure analog zu der unter Beispiel 20 beschriebenen Methode umgesetzt.
23: 5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-2-toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-hydroxamsäure;
Die gewünschte Hydroxamsäure wird ausgehend von 5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-2-(toluol-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäure analog zu der unter Beispiel 19 angegebenen Methode hergestellt.

Beispiel 2: Katalytische Inhibition der Gelatinase-B (MMP-9) in humanem Serum durch synthetische MMP-Inhibitoren

[0059] Frisch isoliertes humanes Serum wurde in den gewünschten Volumen in flüssigem N_2 schockgefroren und anschließend bei –80°C gelagert. Für die katalytische Inhibition von MMP-9 in humanem Serum wurden die entsprechenden Volumenanteile an humanem Serum bei Raumtemperatur aufgetaut. 100 Volumenanteile unverdünntes, frisch aufgetautes humanes Serum wurde mit 1 Volumenanteil Testsubstanz versetzt, gut durchmischt und 1 h bei 37°C inkubiert. Die Testsubstanzen wurden in 100% Dimethylsulfoxid gelöst und eine 10 mM Stammlösung hergestellt. Für Dosis-Wirkungskurven wurden die Testsubstanzen in Endkonzentrationen von 200µM bis 0.001 µM auf ihre katalytische Inhibition von MMP-9 in humanem Serum überprüft. Die Endkonzentration von DMSO in der Reaktionslösung war jeweils 1 %.

[0060] Aktive MMP-9 aus den oben beschriebenen Reaktionslösungen wurde mit Hilfe eines MMP-9 Aktivität-Assay-Systems (Amersham Pharmacia Biotech Europe GmbH) bestimmt.

[0061] Nach der Inkubation wurde ein Volumenanteil des oben beschriebenen Reaktionsgemisches mit 20 Volumenanteilen MMP-9 Reaktionspuffer verdünnt. Die so verdünnten Proben wurden auf eine mit einem spezifischen MMP-9 Antikörper beschichteten 96er Testplatte (Amersham Pharmacia Biotech Europe GmbH, Deutschland) übertragen und über Nacht bei 4°C inkubiert. Des weiteren wurden verschiedene Konzentrationen an gelöstem, rekombinanten humanem pro MMP-9 zur Erstellung der Standardkurve ebenfalls auf die 96er Testplatte übertragen. Pro Loch wurden 100µL der jeweiligen Proben eingesetzt. Sämtliches in den Proben vorhandenes MMP-9 (proMMP-9; aktives MMP-9 im Komplex oder nicht im Komplex mit der jeweiligen Testsubstanz), wurde durch den spezifischen MMP-9 Antikörper aus dem Probengemisch isoliert und an eine feste Matrix gebunden.

[0062] Die immobilisierten MMP-9 Proben wurden nach der Inkubation 4 × mit jeweils 200µL Waschpuffer gewaschen. Anschließend wurde vorhandenes proMMP-9 mit 50µL APMA-Lösung für 1.5 h bei 37°C aktiviert.

[0063] Zur Messung der Enzymaktivität wurden nach der Inkubation zu jeder Probe 50µL Detektionsreagenz hinzugefügt und gemischt. Die Absorption der so beschickten Testplatte wurde sofort bei 405 nm in einem ELISA Messgerät gemessen, um den Zeitpunkt t = 0 festzulegen. Anschließend wurde die Testplatte 2 bis 3 h bei 37°C inkubiert und danach die Absorption bei 405 nm vermessen.

[0064] Mittels der eingesetzten Standardkurve wurden die erhaltenen Messwerte wie folgt umgerechnet auf die verbleibende, nicht inhibierte aktive Form von MMP-9 in ng/mL.

$X=(Y - b)/m \cdot 20$

X = aktives MMP-9 in [ng/mL]
Y = gemessene Absorption
b = Schnittpunkt y-Achse
m = Steigung
20 = Verdünnunsgfaktor

[0065] Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$\% \text{ Hemmung} = 100 - (X_2 \cdot 100/X_1)$

X_1 = aktives MMP-9 in [ng/mL] ohne Testsubstanz
X_2 = aktives MMP-9 in [ng/mL] mit Testsubstanz

[0066] Der IC_{50}, diejenige Inhibitorkonzentration, welche für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität der erforderlich ist, wurde graphisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

[0067] Die Zusammensetzung der jeweiligen eingesetzten Pufferlösungen war wie folgt:
Reaktionspuffer:
50mM Tris-HCl pH 7.6
1.5mM NaCl
0.5mM CaCl2
1 µM $ZnCl_2$
0.01% (v/v) BRIJ 35)
Eingesetztes, rekombinantes MMP-9 für Standard:
0; 0.5; 1.0; 2.0; 4.0; 8.0; 16.0 ng/ml
Waschpuffer:
0.01 M Natriumphosphat-Puffer pH 7.0
0.05% Tween20
APMA-Lösung:
1 mM p-Aminophenyl-Mercuric-Acetat
50mM Tris-HCl pH 7.6
1.5mM NaCl
0.5mM $CaCl_2$
1 µM $ZnCl_2$
0.01% (v/v) BRIJ 350
Detektionsreagenz:
Modifizierte Urokinase
S-24444 Peptid- Substrat
50mM Tris-HCl pH 7.6
1.5mM NaCl
0.5mM $CaCl_2$
1 µM $ZnCl_2$
0.01% (v/v) BRIJ 35)

Beispiel 3: Bestimmung der Löslichkeit mittels CLND (Chemo Lumineszens Nitrogen Detetector)

[0068] Zur thermodynamischen Löslichkeitsmessung wird 1 mg Festsubstanz in 250 ul PBS Puffer (Natrium Phosphat 10 mM; pH 7,4; 0,9% NaCl isotonische Salzkonzentration) aufgenommen, gemischt und die Suspension wird bei Raumtemperatur 16 Stunden geschüttelt. Anschließend wird die Lösung bei 14 000 rpm 5 Minuten lang zentrifugiert. Die Lösung wird vom Pellet abgenommen und über einen Spritzenfilter (0,45 µM Porengröße) filtriert. Es wird kontrolliert, ob ein Pellet vorhanden ist, um sicher zu gehen, dass eine gesättigte Lösung vorlag. Die filtrierte klare Lösung wird mittels HPLC analysiert.

[0069] Die Quantifizierung der gelösten Substanzmenge erfolgt mit einer generischen chromatographischen Methode:
Entweder wird eine Kalibriergerade aus DMSO Stocklösungen (1–500 µM) der entsprechenden Substanz zur Quantifizierung des entsprechenden Signals im UV (254 nm) Chromatogram der Löslichkeitsprobe verwendet oder die Quantifizierung wird über Peakfläche in der CLND Spur vorgenommen. Im Fall der CLND Quantifizierung wird Coffein als Standard in einer Kalibrierverdünnung verwendet. Die Quantifizierungsgrenze wird mit

der Kalibrierreihe zusammen bestimmt. Üblicherweise liegt die Quantifizierungsgrenze bei 1–5 µM bei UV Detektion, 5–10 µM bei CLND Quantifizierung (abhängig von der Anzahl der Stickstoffatome im Molekül bzw. des Extinktionskoeffizienten des Moleküls). Liegt die Signalintensität des gelösten Moleküls unter der Quantifizierungsgrenze wird als Ergebnis kleiner als die Quantifizierungsgrenze angegeben.

[0070] Die klare Lösung nach 16 Stunden Inkubation wird immer als Duplicate gemessen, einmal 40-fach verdünnt und einmal direkt ohne Verdünnung. Die Probe, bei der das Signal im linearen Bereich der Kalibrierung liegt wird zur Bestimmung der Löslichkeit herangezogen.

Tabelle 3: Analytische Daten von Beispielverbindungen der Formel (I)

Beispiel-verb.	Name	Retentions-zeit [min]	Masse, $M+H^+$ [g/mol]	LCMS-Methode
1	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,27	570,2	A
2	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	1,22	555,2	D
3	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4- tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	2,95	599,3	A
4	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propoxy]-1,2,3,4- tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure	3,94	584,5	B
5	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,76	517,2	A
6	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-methoxy-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure	4,09	502,2	A
7	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,66	572,5	B
8	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure	3,90	557,4	B

Beispiel-verb.	Name	Retentions-zeit [min]	Masse, $M+H^+$ [g/mol]	LCMS-Methode
9	6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,23	558,1	A
10	6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	3,89	543,1	A
11	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,08	553,0	A
12	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	3,30	538,0	A
13	2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,96	582,6	B
14	2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-6-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	4,15	567,5	B
15	6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,19	570,2	A
16	6-(2-Diethylamino-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	4,21	555,5	B

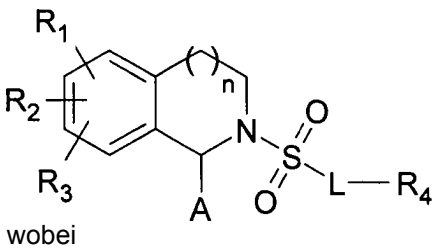
Beispiel-verb.	Name	Retentions-zeit [min]	Masse, $M+H^+$ [g/mol]	LCMS-Methode
17	6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,12	565,2	A
18	6-(2-Imidazol-1-yl-ethoxy)-2-[4-(4-methoxy-phenoxy)-benzolsulfonyl]-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	4,13	550,4	B
19	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	3,19	570,3	A
20	2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4-tetrahydro- isoquinoline-1-carbonsäure	4,25	555,5	B
21	8-Bromo-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isoquinoline-1-carbonsäure hydroxyamide	1,40	648,3/650,4	C
22	8-Bromo-2-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzolsulfonyl]-5-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-1,2,3,4- tetrahydro-isoquinoline-1- carbonsäure	1,53	633,3/635,3	C
23	5-(2-Piperidin-1-yl-ethoxy)-2-toluen-4-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-hydroxamsäure	1,10	474,3	C

LCMS-Methoden:

A	MS-Gerät: LCT/Ionization: ESI+; Stationäre Phase: Hypersil C18; Mobile Phase: (ACN) : (H_2O + 0,05% TFA), 5:95 (0 min) to 95:5 (5 min) to 95:5 (5,5 min) to 95:5 (7 min); Flußrate: 1 ml/min; Temperatur: 30 °C
B	MS-Gerät: MUX/Ionization: ESI+; Stationäre Phase: Atlantis C18; Mobile Phase: (ACN) : (H_2O + 0,05% TFA),5:95 (0 min) to 95:5 (5 min) to 95:5 (5,5 min) to 95:5 (7 min); Flußrate: 1 ml/min; Temperatur: 30 °C
C	MS-Gerät: LCT/Ionization: ESI+; Stationäre Phase: Col YMC J'sphere 33x2; Mobile Phase: (ACN + 0,05% TFA) : (H_2O + 0,05% TFA),5:95 (0 min) to 95:5 (2,5 min) to 95:5 (3 min); Flußrate: 1 ml/min; Temperatur: 30 °C
D	MS-Gerät: LCT/Ionization: ESI+; Stationäre Phase: Col YMC J'sphere ODS H80 20x2; Mobile Phase: (ACN) : (H_2O + 0,05% TFA), 4:96 (0 min) to 95:5 (2,0 min) to 95:5 (2,4 min); Flußrate: 1 ml/min; Temperatur: 30 °C

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

wobei

R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO_2, CN, OH, $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkylen-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $O(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $O(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $O(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $O(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $O(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $OC(O)\text{-}(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $OC(O)\text{-}(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $OC(O)\text{-}(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $OC(O)\text{-}(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $OC(O)\text{-}(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $C(O)O\text{-}(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $C(O)O\text{-}(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $C(O)O\text{-}(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $C(O)NR_5R_6$, NR_5R_6, $NR_5C(O)R_6$ oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei

X eine kovalente Bindung, O, S, NR_7, $C(O)NR_7$, SO_2 oder SO_2NR_7 ist,

Q $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen, CH=CH oder C≡C ist,

Y OR_8, NR_8R_9, $C(O)OR_8$, $S(O)_2OR_8$, $SO_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterocycloalkylrest mit 1, 2, 3 oder 4 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroarylrest mit 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen ist,

wobei 1, 2 oder 3, vorzugsweise ein Rest R_1, R_2 oder R_3 durch X-Q-Y beschrieben wird,

A $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $C(O)NR_{10}OH$ oder CH_2SH ist,

n 0, 1 oder 2 ist,

L definiert wird durch O, NH, $N(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, eine kovalente Bindung oder $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen,

R_4 Phenyl oder $(C_5\text{-}C_{14})$Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder $(C_5\text{-}C_{14})$Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei

T definiert ist durch eine kovalente Bindung, O, S, $O(C_1\text{-}C_4)$Alkylen, $N(R_{12})$, C(O), C(O)O, OC(O), $C(O)N(R_{10})$, $N(R_{12})$-C(O) oder $N(R_{12})$-C(O)-$N(R_{13})$ ist,

Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, $(C_5\text{-}C_{14})$Heteroaryl oder $(C_3\text{-}C_8)$Heterocycloalkyl, wobei Phenyl, $(C_5\text{-}C_{14})$Heteroaryl oder $(C_3\text{-}C_8)$Heterocycloalkyl unsubstituiert sind oder substituiert sind mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $SO_2(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $O(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-O-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-C(O)-$O(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $O(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl oder $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkylen-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $O(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $O(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, O-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, $O(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, oder $NR_{14}R_{15}$, wobei

R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander definiert werden durch H, $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, -$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-O-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-O-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-NH-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-O-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-NH-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-$(C_2\text{-}C_8)$Alkinyl, C(O)-O-$(C_2\text{-}C_8)$Alkinyl oder C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_8)$Alkinyl sind,

oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2, $(C_1\text{-}C_8)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkylen-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $O(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, $O(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $O(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, $O(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, O-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, O-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-O-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei

R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, $(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, $(C_1\text{-}C_4)$Alkylen-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, -$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, C(O)-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-O-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_6)$Alkyl, C(O)-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-O-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl, C(O)-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-NH-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-O-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-NH-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl, C(O)-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-O-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-NH-$(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$Alkyl, C(O)-$(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl, C(O)-O-$(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl oder C(O)-NH-$(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl sind, oder

R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl substituiert sind, oder

R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander H oder $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl bedeuten, und

R_{12} und R_{13} unabhängig voneinander H oder $(C_1\text{-}C_4)$Alkyl sind,

wobei optional unabhängig voneinander ein oder mehrere H-Atome in $(C_1\text{-}C_6)$Alkyl-, $(C_1\text{-}C_4)$Alkyl-, $(C_2\text{-}C_6)$Alkenyl-, $(C_3\text{-}C_8)$Cycloalkyl- oder $(C_2\text{-}C_6)$Alkinyl-Resten durch F-Atome ersetzt sein können,

oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei n gleich 1 ist

3. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei L eine kovalente Bindung oder

eine (C_1-C_4)Alkylengruppe ist.

4. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei n gleich 1 und wobei L eine kovalente Bindung oder eine (C_1-C_4)Alkylengruppe ist.

5. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R_4 Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl ist, wobei Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten, und wobei einer dieser Substituenten eine Gruppe T-Z ist.

6. Verbindung der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei A gleich $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$ oder $C(O)NR_{10}OH$ ist.

7. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, $O(C_1$-C_6)Alkyl, $O(C_3$-C_8)Cycloalkyl, $OC(O)$-(C_1-C_6)Alkyl, $OC(O)$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)O$-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)O$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)NR_5R_6$,NR_5R_6,$NR_5C(O)R_6$ oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X eine kovalente Bindung, O oder NR_7,
Q (C_1-C_4)Alkylen,
Y OR_8, NR_8R_9, $C(O)OR_8$, $S(O)_2OR_8$, $S(O)_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterozyklus mit 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder (C_1-C_6)-Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünf- oder sechsgliedriger aromatischer Heterozyklus mit 1, 2 oder 3 N-Atomen ist,
wobei 1 oder 2 Reste R_1, R_2 oder R_3 durch X-Q-Y beschrieben werden,
A $C(O)OR_{10}$, $C(O)NR_{10}R_{11}$ oder $C(O)NR_{10}OH$ ist,
n 1,
L definiert wird durch eine kovalente Bindung oder (C_1-C_4)Alkylen,
R_4 Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder (C_5-C_{14})Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung, O, NH oder $N(C_1$-C_4)Alkyl,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, (C_5-C_{14})Heteroaryl oder (C_3-C_8)Heterocycloalkyl, wobei Phenyl, (C_5-C_{14})Heteroaryl oder (C_3-C_8)Heterocycloalkyl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, $SO_2(C_1$-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, $O(C_3$-C_8)Cycloalkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, $O(C_2$-C_6)Alkinyl, oder $NR_{14}R_{15}$, wobei
R_{14} und R_{15} unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, $C(O)$-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-O-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-NH-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-(C_2-C_6)Alkinyl, $C(O)$-O-(C_2-C_6)Alkinyl oder $C(O)$-NH-(C_2-C_6)Alkinyl sind,
oder substituiert ist mit 1, 2 oder 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, $O(C_1$-C_6)Alkyl, $O(C_2$-C_6)Alkinyl, $O(C_3$-C_8)Cycloalkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, (C_3-C_8)Cycloalkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, $C(O)$-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-O-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-NH-(C_1-C_6)Alkyl, $C(O)$-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-O-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-NH-(C_3-C_8)Cycloalkyl, $C(O)$-(C_2-C_6)Alkinyl, $C(O)$-O-(C_2-C_6)Alkinyl oder $C(O)$-NH-(C_2-C_6)Alkinyl sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_5, R_6 R_7, R_8, R_9, R_{10}, und R_{11} unabhängig voneinander H oder (C_1-C_6)Alkyl bedeuten.

8. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, Cyclopropyl, $O(C_1$-C_6)Alkyl, Acetyl, Propionyl, $C(O)O$-(C_1-C_4)Alkyl, NR_5R_6 oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q (C_1-C_4)Alkylen, und
Y O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_8R_9, COOH, $COO(C_1$-C_4)Alkyl, SO_3H, $S(O)_2O(C_1$-C_4)Alkyl, $SO_2NR_8R_9$, ein fünf- oder sechsgliedriger gesättigter Heterozyklus mit 1 oder 2 N- und/oder O-Atomen ist, in dem die N-Atome mit H oder (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind, oder Y ein fünfoder sechsgliedriger aromatischer Heterozyklus mit 1 oder 2 N-Atomen ist,

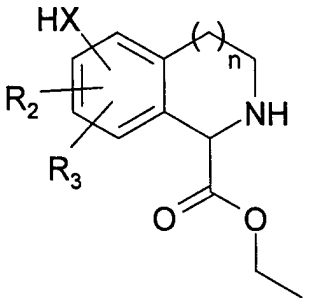
wobei ein oder zwei Reste R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben werden,
A COOH, $C(O)NH_2$ oder C(O)NHOH ist,
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl oder (C_5-C_{10})Heteroaryl ist, wobei der Phenyl- oder (C_5-C_{10})Heteroarylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung oder O,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl oder (C_5-C_{10})Heteroaryl, wobei Phenyl oder (C_5-C_{14})Heteroaryl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br; CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, O(C_2-C_6)Alkinyl,
oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkinyl, O(C_1-C_4)Alkyl, O(C_2-C_4)Alkinyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_4)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17}unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_5 und R_6 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_6)Alkyl bedeuten,
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_4)Alkyl bedeuten.

9. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, O(C_1-C_6)Alkyl, oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q (C_1-C_4)Alkylen, und
Y O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_8R_9, COOH, $COO(C_1$-C_4)Alkyl, SO_3H, $S(O)_20(C_1$-C_4)Alkyl oder ein Heterozyklus ausgewählt aus der Reihe Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperazinyl oder N-Methyl-piperazinyl ist,
wobei ein oder zwei Reste R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben werden,
A COOH, $C(O)NH_2$ oder C(O)NHOH ist,
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl ist, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T definiert ist durch eine kovalente Bindung oder O,
Z ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_6)Alkyl, O-(C_1-C_6)Alkyl, (C_2-C_6)Alkinyl, O(C_2-C_6)Alkinyl,
oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, CN, OH, (C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkinyl, O(C_1-C_4)Alkyl, O(C_2-C_4)Alkinyl, O-(C_1-C_4)Alkyl-O-(C_1-C_4)Alkyl oder ein Rest $NR_{16}R_{17}$, wobei
R_{16} und R_{17} unabhängig voneinander definiert werden durch H, (C_1-C_6)Alkyl, C(O)-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_6)Alkyl, C(O)-NH-(C_1-C_6)Alkyl, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycloalkylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind und N-Atome durch H oder (C_1-C_6)Alkyl substituiert sind, oder
R_{16} und R_{17} zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest bilden, in dem zusätzlich 0, 1 oder 2 Ringatome O und/oder N sind,
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder (C_1-C_4)Alkyl bedeuten.

10. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei
R_1, R_2 und R_3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C_1-C_4)Alkyl oder eine Gruppe X-Q-Y sind, wobei
X O,
Q (C_2-C_3)Alkylen, und
Y O-(C_1-C_4)Alkyl, NR_8R_9 oder ein Heterozyklus ausgewählt aus der Reihe Piperidinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Piperazinyl oder N-Methyl-piperazinyl ist,
wobei ein Rest R_1, R_2 oder R_3 durch eine Gruppe X-Q-Y beschrieben wird,
A COOH oder C(O)NHOH ist,

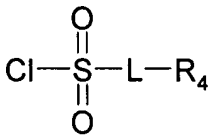
n 1,
L eine kovalente Bindung ist,
R_4 Phenyl ist, wobei der Phenylrest unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einer Gruppe T-Z, wobei
T O ist, und
Z eine Phenylgruppe ist, die unsubstituiert ist oder substituiert ist mit 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe H, F, Cl, CN, OH, $(C_1$-$C_4)$Alkyl, $O(C_1$-$C_6)$Alkyl, vorzugsweise F oder $O(C_1$-$C_6)$Alkyl,
oder wobei Phenyl substituiert ist mit 1 oder 2 $(C_1$-$C_4)$Alkyl-Resten, und
R_8 und R_9 unabhängig voneinander H oder $(C_1$-$C_4)$Alkyl bedeuten.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wobei R_1-R_9, R_{12}-R_{17}, n, L, X, Q, Y, T und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet dass
in Schritt 1 ein Tetrahydroisochinolin der Formel (XXII)



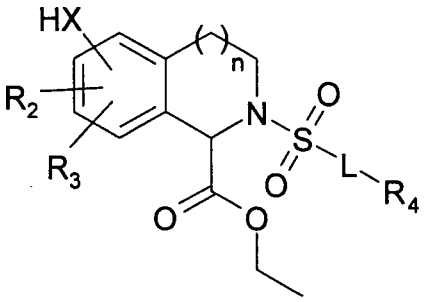
(XXII)

mit einem Sulfonsäurechlorid (III) umgesetzt wird,



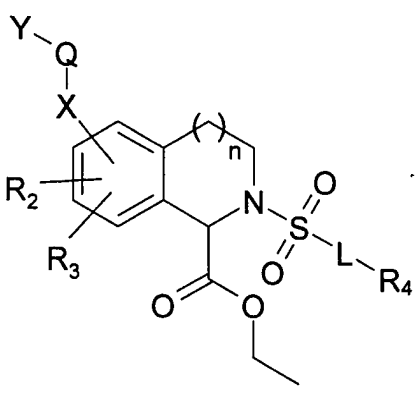
(III)

wobei das Sulfonamid (XXIII) gebildet wird



(XXIII),

in Schritt 2 die Verbindung (XXIII) mit einem Dialkylazodicarboxylat und Triphenylphosphin und einer Verbindung HO-Q-Y (V) zur Verbindung (XXIV) umgesetzt wird,



(XXIV),

in Schritt 3 die Estergruppe in der Verbindung (XXIV) mittels einer Base verseift wird, wobei sich eine Verbindung der Formel (I) bildet, in der A $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich H ist,
und optional in Schritt 4 mittels saurer Veresterung durch Umsetzung mit einem (C_1-C_6)Alkylchlorid eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich (C_1-C_6)Alkyl ist,
oder optional in Schritt 5 durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I) bildet, in der A $C(O)OR_{10}$ ist und R_{10} gleich H ist, mit Cl-COOEt und anschließender Zugabe von R_{10} HNOTMS eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)NR_{10}OH$ ist,
oder optional in Schritt 6 ein Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich CH_2SH ist, wobei die Carbonsäure zunächst mit einem Hydrid reduziert wird und in einem Folgeschritt der dabei intermediär entstandene Alkohol mit einer Abgangsgruppe versehen wird, die durch anschließende Reaktion mit einem SH^- das entsprechenden Thiol liefert,
oder optional in Schritt 7 ein Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der A gleich $C(O)NR_{10}R_{11}$ ist, wobei die Carbonsäure in Gegenwart einer Base mit einem Amin (C_1-C_6)Alkyl-NH_2 umgesetzt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei n gleich 1 ist.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zum Remodelling des Herzens nach einem Herzinfarkt und Atherosklerose, und zur Behandlung von instabiler Angina Pectoris, Herzversagen, Stenose, septischer Schock, Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Ulceration, degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, von 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, und zur Prophylaxe von Myokard- und Cerebralinfarkten.

15. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 15, 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 bringt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen