The invention relates to compounds of formula (I), wherein R, R1, R5 and R6 have the meanings given in the Claims, their pharmaceutically suitable salts, esters, and derivatives which can be metabolised in vivo into compounds of formula (I), as well as the use of these compounds for producing medicaments.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Code</th>
<th>Land</th>
<th>Code</th>
<th>Land</th>
<th>Code</th>
<th>Land</th>
<th>Code</th>
<th>Land</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>AL</td>
<td>Albanien</td>
<td>ES</td>
<td>Spanien</td>
<td>LS</td>
<td>Lesotho</td>
<td>SI</td>
<td>Slowenien</td>
</tr>
<tr>
<td>AM</td>
<td>Armenien</td>
<td>FI</td>
<td>Finnland</td>
<td>LT</td>
<td>Litauen</td>
<td>SK</td>
<td>Slowakei</td>
</tr>
<tr>
<td>AT</td>
<td>Österreich</td>
<td>FR</td>
<td>Frankreich</td>
<td>LU</td>
<td>Luxemburg</td>
<td>SN</td>
<td>Senegal</td>
</tr>
<tr>
<td>AU</td>
<td>Australien</td>
<td>GA</td>
<td>Gabun</td>
<td>LY</td>
<td>Lettland</td>
<td>SZ</td>
<td>Swasiland</td>
</tr>
<tr>
<td>AZ</td>
<td>Aserbaidschan</td>
<td>GB</td>
<td>Vereinigtes Königreich</td>
<td>MC</td>
<td>Monaco</td>
<td>TD</td>
<td>Tschad</td>
</tr>
<tr>
<td>BA</td>
<td>Bosnien-Herzegowina</td>
<td>GE</td>
<td>Georgien</td>
<td>MD</td>
<td>Republik Moldau</td>
<td>TG</td>
<td>Togo</td>
</tr>
<tr>
<td>BB</td>
<td>Barbados</td>
<td>GH</td>
<td>Ghana</td>
<td>MG</td>
<td>Madagaskar</td>
<td>TJ</td>
<td>Tadschikistan</td>
</tr>
<tr>
<td>BE</td>
<td>Belgien</td>
<td>GN</td>
<td>Guinea</td>
<td>MK</td>
<td>Die ehemalige jugoslawische Republik</td>
<td>TM</td>
<td>Turkmenistan</td>
</tr>
<tr>
<td>BF</td>
<td>Burkina Faso</td>
<td>GR</td>
<td>Griechenland</td>
<td>ML</td>
<td>Mali</td>
<td>TR</td>
<td>Türkei</td>
</tr>
<tr>
<td>BG</td>
<td>Bulgarien</td>
<td>HU</td>
<td>Ungarn</td>
<td>MN</td>
<td>Mongolei</td>
<td>TT</td>
<td>Trinidad und Tobago</td>
</tr>
<tr>
<td>BJ</td>
<td>Benin</td>
<td>IE</td>
<td>Irland</td>
<td>MR</td>
<td>Mauritius</td>
<td>UA</td>
<td>Ukraine</td>
</tr>
<tr>
<td>BR</td>
<td>Brasilien</td>
<td>IL</td>
<td>Israel</td>
<td>MW</td>
<td>Malawi</td>
<td>UK</td>
<td>Uganda</td>
</tr>
<tr>
<td>BY</td>
<td>Belarus</td>
<td>IS</td>
<td>Island</td>
<td>MX</td>
<td>Mexiko</td>
<td>US</td>
<td>Vereinigte Staaten von Amerika</td>
</tr>
<tr>
<td>CA</td>
<td>Kanada</td>
<td>IT</td>
<td>Italien</td>
<td>NE</td>
<td>Niger</td>
<td>UZ</td>
<td>Usbekistan</td>
</tr>
<tr>
<td>CF</td>
<td>Zentralafrikanische Republik</td>
<td>JP</td>
<td>Japan</td>
<td>NL</td>
<td>Niederlande</td>
<td>VN</td>
<td>Vietnam</td>
</tr>
<tr>
<td>CG</td>
<td>Kongo</td>
<td>KE</td>
<td>Kenia</td>
<td>NO</td>
<td>Norwegen</td>
<td>YU</td>
<td>Jugoslawien</td>
</tr>
<tr>
<td>CH</td>
<td>Schweiz</td>
<td>KG</td>
<td>Kirgisistan</td>
<td>NZ</td>
<td>Neuseeland</td>
<td>ZW</td>
<td>Zimbabwe</td>
</tr>
<tr>
<td>CI</td>
<td>Côte d’Ivoire</td>
<td>KP</td>
<td>Demokratische Volksrepublik</td>
<td>PL</td>
<td>Polen</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CM</td>
<td>Kamerun</td>
<td>KR</td>
<td>Republik Korea</td>
<td>PT</td>
<td>Portugal</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CN</td>
<td>China</td>
<td>KZ</td>
<td>Kasachstan</td>
<td>RO</td>
<td>Rumänien</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CU</td>
<td>Kuba</td>
<td>LC</td>
<td>St. Lucia</td>
<td>RU</td>
<td>Russische Föderation</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CZ</td>
<td>Tschechische Republik</td>
<td>LI</td>
<td>Liechtenstein</td>
<td>SD</td>
<td>Sudan</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DE</td>
<td>Deutschland</td>
<td>LK</td>
<td>Sri Lanka</td>
<td>SE</td>
<td>Schweden</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DK</td>
<td>Dänemark</td>
<td>LR</td>
<td>Liberia</td>
<td>SG</td>
<td>Singapur</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.
3-Aryl-succinamido-hydroxamsäuren, Prozesse zu ihrer Herstellung und diese Substanzen enthaltende Medikamente

Die vorliegende Anmeldung betrifft Inhibitoren der Matrixmetalloproteasen. Im speziellen betrifft sie 3-Aryl-succinamido-hydroxamsäuren.


Die wichtigsten MMPs für Metastasierung und Invasion scheinen die beiden Gelatinasen A (MMP-2) und B (MMP-9) zu sein. Eine selektive Hemmung dieser beiden Enzyme wäre wünschenswert. Die z.Z. am weitesten entwickelte Substanz in diesem Gebiet, Marimastat, die sich in klinischer Phase III befindet, ist zwar aktiv, zeigt aber starke Nebenwirkungen wie Muskelzuckungen. Marimastat ist in der vorliegenden Form ein Breitband-MMP-Inhibitor, wodurch für den Gewebstoffwechsel dringend notwendige MMPs wie die MMP1 ebenfalls gehemmt werden. Es wird allgemein angenommen, daß die Nebenwirkungen auf die Unspezifität zurückzuführen ist.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind Substanzen der allgemeinen Formel I

![Chemical Structure](image)

Beispiele für Ph-R:

\[
\begin{align*}
&\text{clogP} = 4.030 \quad 3.648 \\
&\text{clogP} = 4.240
\end{align*}
\]

Beispiele für Aminocarbonyl-R1:

\[
\begin{align*}
&\text{clogP} = 0.370 \\
&\text{clogP} = -0.844 \\
&\text{clogP} = 0.461 \\
&\text{clogP} = 1.164
\end{align*}
\]

Die clogP-Werte für R in Form von 'Ph-R-Fragmente' bei den Verbindungen der vorliegenden Erfindung liegen bei 2.0 bis 6.0, bevorzugt bei 2.5 bis 5.0, besonders bevorzugt bei 3.0 bis 4.5.

Die clogP-Werte für R1 in Form von 'Aminocarbonyl-R1-Fragmente' bei den Verbindungen der vorliegenden Erfindung liegen zwischen -1.5 und 2.0, bevorzugt zwischen -1.2 und 1.5, besonders bevorzugt zwischen -1.0 und 1.2.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind daher Substanzen der allgemeinen Formel I
in denen

\begin{align*}
R & \quad \text{als Ph-R-Fragment einen clogP-Wert zwischen 2.0 und 6.0, bevorzugt zwischen 2.5 und 5.0, besonders bevorzugt zwischen 3.0 und 4.5 aufweist,} \\
R_1 & \quad \text{als Aminocarbonyl-R1-Fragment einen clogP-Wert zwischen -1.5 und 2.0, bevorzugt zwischen -1.2 und 1.5, besonders bevorzugt zwischen -1.0 und 1.2 aufweist, und} \\
R_5 & \quad \text{Wasserstoff, oder einen C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl-Rest,} \\
R_6 & \quad \text{Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten C}_1\text{-C}_7\text{-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest,} \\
& \text{oder} \\
& \text{R5 und R6 zusammen mit dem N-Atom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der maximal ein zusätzliches Heteroatom beinhaltet,} \\
& \text{bedeutet,} \\
& \text{deren pharmacologisch verträgliche Salze, Ester und Derivate, die zu in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.}
\end{align*}

Alternativ kann der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung als Verbindungen der allgemeinen Formel I dargestellt werden:
in denen

\[ R \]

einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₅-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, oder Aralkyl-Rest,

\[ R₁ \]
einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₅-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest,

\[ R₅ \]
Wasserstoff, oder einen C₁-C₅-Alkyl-Rest,

\[ R₆ \]
Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₅-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest.

oder

\[ R₅ \text{ und } R₆ \]
zusammen mit dem N-Atom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-
gliedrigen Ring, der maximal ein zusätzliches Heteroatom beinhaltet,

beträgt,

deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Derivate, die zu in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die unter \( R, R₁ \) und \( R₆ \) aufgeführten Reste können unabhängig voneinander gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, Thio, Alkyl, C₅-C₈-Cycloalkyl, C₄-C₈-
Cycloalkenyl, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Hydroxyalkoxy, Chloralkoxy, Alkylthio, Alkylsulfanyl, Alkylsulfonyle, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Nitro, Carboxyl, Carboxamido, Alkoxy carbonyl, Alkoxy carbonyl alkyl, Perfluoralkyl, gegebenenfalls
ein- oder zweifach durch niederes Alkyl substituiertes Amino bzw. Aminocarbonyl, Nitril, Oxo, oder Acyl ein-, zwei oder dreifach substituiert sein.

Bevorzugt sind hierbei vor allem die Halogen, Hydroxy, Oxo, Thio, Alkoxy, ω-

Wenn substituiert ist, ist die einfache Substitution bevorzugt.

Cycloalkyl bedeutet, wenn nicht anders angegeben ein gesättigter, ein- oder mehrfach ungesättigten Carbocyclus oder Heterocyclus mit 3 bis 8 Gerüstatomen, vorzugsweise 5 - 7 Gerüstatomen, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel unterbrochen sein können, insbesondere den Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Morpholinyl-, Thiamorpholinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl-, Tetrahydrofuryl-, Tetrahydropyranyl-Rest.

Der Alkylrest in Aralkyl und Heteroalkyl in R, R1 und R6 bedeutet unabhängig voneinander C1- oder C7-Alkyl.

Acyl bei den Resten R, R1 und R6 bedeutet vor allem die Acetylgruppe.


C1-C7-Alkyl bei den Resten R, R1, R5 und R6 bedeutet unabhängig voneinander einen geradkettigen, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Rest mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, der durch 1 oder 2 Heteroatome wie O, N oder S unterbrochen sein kann, wobei
keine Unterbrechung oder eine Unterbrechung durch Sauerstoff bevorzugt ist, wobei bei Sauerstoffunterbrechung besonders C1-C7-Alkoxyl bevorzugt ist. Beispiele für C1-C8-Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Pentyl, Octyl, Allyl, Propargyl, 2,4-Pentadienyl, Isopropyl, sec. Butyl, tert. Butyl, 3-Methyl-butyl, 2-Hydroxy-hexyl, n-Butoxy, Hexyloxyl, C(CH3)2OME, insbesondere tert. Butyl, n-Butoxy, Hexyloxyl, C(CH3)2OME.

Unter Aryl versteht man den Phenyl- oder Naphthylrest, die gegebenenfalls substituiert sein können, insbesondere durch Halogen, Alkyl oder Alkoxyl. Bevorzugt ist der Phenylrest.

Unter Halogen versteht man Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor.

Unter Gerüstatomen versteht man C, N, O und S, unter Heteroatomen N, O und S.

Die bei R, R1 und R6 aufgeführten Heteroarylyreste bedeuten unabhängig voneinander einen Pyridin-, Pyrimidin, Pyrazin-, Pyrazin-, Piperazin-, Imidazol-, Furan, Oxazol, Isothiazol, Isoxazol, 1,2,3-Triazol- oder 1,2,4-Triazol, Thiazol-, Thiopen- oder Indolring, vorzugsweise den Pyridin-, Imidazol- und Thiopenring.


Bevorzugte Reste für R sind 4 bis 7 Gerüstatome für Alkyl und Cycloalkyl, für die Aryl, Bicyclus und Heteroarylyreste sind es 5 bis 10, besonders bevorzugt 6 bis 8 Gerüstatome.

Bevorzugte Reste für R1 sind 1 bis 12 Gerüstatome, besonders bevorzugt 3 bis 10 Gerüstatome.
Ganz besonders bevorzugte Reste für R sind: -O-Phenyl(p-R2), -Phenyl(p-R2), n-Butoxy, Hexyloxy, wobei R2 für einen kleinen Substituenten wie Wasserstoff, Halogen, Methyl oder Hydroxyl steht, insbesondere bevorzugte Reste für R sind -O-Phenyl, -Phenyl und n-Butoxy.

Ganz besonders bevorzugt für R1 sind die Reste Benzy1, Phenyl, tert-Butyl oder C(CH₃)₂OMe, dabei insbesondere tert-Butyl.

Bevorzugte Reste für R5 sind Wasserstoff, Methyl und Ethyl, besonders bevorzugt ist Wasserstoff.

Bevorzugte Reste für R6 sind Methyl und Ethyl, Phenyl und Pyridyl, besonders bevorzugt ist Methyl.

Bilden R5 und R6 einen Zyklus enthält dieser bevorzugt Sauerstoff, besonders bevorzugt ist Morpholino.


![Chemical Structure Diagram]

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind erhältlich durch

(a) Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel II, in der R, R1, R5 und R6 die oben genannte Bedeutung hat und in der die alkoholische Hydroxygruppe frei oder auch geschützt z. B. durch Esterbildung mit Essigsäure vorliegen kann

\[
\begin{align*}
R & \quad \text{II} \\
\text{HO} & \quad \text{HO} \\
\text{CO} & \quad \text{CO} \\
\text{R1} & \quad \text{R5} \\
& \quad \text{R6} \\
\end{align*}
\]

mit Hydroxylamin oder einem an O- oder N,O-geschützten Hydroxylamin mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe.

Für diese Umsetzungen lassen sich Carbonsäuren nach den aus der Peptidchemie bekannten Verfahren aktivieren. Beispielsweise kann man Carbonsäuren durch Umsetzung mit Chlorameisensäureestern, Carbodiimiden, N,N'-Carbonyldiimidazol, 2-Chlor-N-methylpyridiniumjodid direkt aktivieren, oder intermediär zu aktiven Estern

(b) alternativ zu (a) kann man die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung eines 1,3-Dioxolan-4-ons der allgemeinen Formel III, in der R₁ und R₄ für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl, bevorzugt Methyl, stehen, durch Umsetzung mit Hydroxylamin herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Struktur II lassen sich durch alkalische Hydrolyse von Verbindungen der Struktur III herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Struktur III sind erhältlich durch Kupplung einer 2-Aryl-3-hydroxy-bemsteinsäure der allgemeinen Struktur IVa, in der R, R₃ und R₄ die oben genannte Bedeutung besitzen und deren Hydroxygruppe und die dazu benachbarte COOH-Gruppe unter Bildung einer 1,3-Dioxolan-4-onstruktur geschützt sind,

Die Carbonsäuren der Formel IVa lassen sich durch Umsetzung von α-Formylarylessigsäuren der allgemeinen Formel V,

\[
\begin{align*}
\text{(V)} & & \text{(VI)} \\
\end{align*}
\]

in der R die oben genannte Bedeutung hat, mit Alkalicyaniden oder Trimethylsilylcyanid/Zinkiodid, saurer Verseifung der als Zwischenprodukte erhaltenen
Cyanhydrine der allgemeinen Struktur VI und anschließendem Schutz der Hydroxy- und der COOH-Gruppe durch eine sauer katalysierte Reaktion mit Acetalen oder Ketalen, z. B. 2,2-Dimethoxypropan herstellen. Die Cyanhydrine lassen sich auch optisch aktiv durch enzymatische Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Struktur V unter Katalyse durch (R)- oder (S)-Oxynitrilasen, die jeweils stereospezifisch die R-bzw. S-Verbindung ergeben, herstellen.


Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle üblichen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspension etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelantine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die täglich zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 10-1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 100-500 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden 3-Arylsuccinamido-hydroxamsäurederivate:

1. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-N1-(2,2-dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-3,N4-dihydroxy-succinamid
2. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-N1-[2,2-dimethyl-1-(morpholine-4-ylcarbonyl)-propyl]-3,N4-dihydroxy-succinamid
3. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-N1-[2,2-dimethyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3,N4-dihydroxy-succinamid
4. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(1-methylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-succinamid
5. N1-(1-Benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-2-(biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid
6. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-phenyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-succinamid
7. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(2-methoxy-2-methyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-succinamid

8. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-succinamid

9. 2-(Biphenyl-4-ylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-succinamid

10. N4-(2,2-Dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-2,N1-dihydroxy-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

11. N4-[2,2-Dimethyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-2,N1-dihydroxy-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

12. N4-[2,2-Dimethyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-2,N1-dihydroxy-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

13. 2,N1-Dihydroxy-N4-(1-methylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

14. N4-(1-Benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-2,N1-dihydroxy-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

15. 2,N1-Dihydroxy-3-(4-phenoxy-phenylamino)-N4-[2-phenyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-succinamid

16. 2,N1-Dihydroxy-N4-(2-methoxy-2-methyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

17. 2,N1-Dihydroxy-N4-[2-methoxy-2-methyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

18. 2,N1-Dihydroxy-N4-[2-methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3-(4-phenoxy-phenylamino)-succinamid

19. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-N1-(2,2-dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-3,N4-dihydroxy-succinamid
20. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-N1-[2,2-dimethyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-3,N4-dihydroxy-succinamid

21. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-N1-[2,2-dimethyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3,N4-dihydroxy-succinamid

22. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(1-methylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-succinamid

23. N1-(1-Benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-2-(4-butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid

24. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-phenyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-succinamid

25. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(2-methoxy-2-methyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-succinamid

26. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-succinamid

27. 2-(4-Butoxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-succinamid

28. N1-(2,2-Dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-2-(4-hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid

29. N1-[2,2-Dimethyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-2-(4-hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid

30. N1-[2,2-Dimethyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-2-(4-hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid

31. 2-(4-Hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(1-methylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-succinamid

32. N1-(1-Benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl)-2-(4-hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-succinamid
33. 2-(4-Hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-phenyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-succinamid

34. 2-(4-Hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-(2-methoxy-2-methyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-succinamid

35. 2-(4-Hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(morpholine-4-carbonyl)-propyl]-succinamid

36. 2-(4-Hexyloxy-phenylamino)-3,N4-dihydroxy-N1-[2-methoxy-2-methyl-1-(pyridin-2-ylcarbamoyl)-propyl]-succinamid

Beispiel 1

2-Biphenyl-4-yl-N1-((1S)-2,2-dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-3,N4-dihydroxy-succinamid

1.1. α-Formyl-biphenylessigsäure-ethylester

Eine Mischung aus 24 g Biphenylessigsäureethylester und 8.2 g Armeisensäureethylester wird tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension von 2.4 g Natriumhydrid in 250 ml Ether gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und vorsichtig mit kaltem Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird auf pH 2 angesäuert und das Produkt mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und eingedampft.

1.2. 2-Biphenyl-3-hydroxy-bersteinsäure

1.3. α-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-on-5-yl-biphenylessigsäure
3.14 g 2-Biphenyl-3-hydroxy-bersteinäsäure werden in 100 ml 2,2-Dimethoxypropan und 30 ml DMF gelöst, mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei 30-40 Grad gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das Rohprodukt in der nächsten Stufe weiterverwendet.

1.4. α-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-on-5-yl-biphenylacetyl-(S)-tert.butyl-glycin-N’-methylamid
0.6 g α-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-on-5-yl-biphenylessigsäure und 0.3 g (S)-tert.-Butyl-Glycin-N’-methylamid werden in 30 ml Methylenechlorid gelöst und mit 0.2 g Diisopropyl-ethylamin versetzt. Dazu gibt man 0.5 g 2H-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3,-tetramethyluronium-tetrafluoroborat und rührt das Gemisch über Nacht. Man versetzt mit etwa 200 ml Essigester und wäscht die organische Phase nacheinander mit Natriumbicarbonatlösung, 0.5 N Salzsäure und erneut mit Natriumbicarbonatlösung. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Ether verrieben.

1.5. 2-Biphenyl-4-yl-N1-((1S)-2,2-dimethyl-1-methylcarbamoyl-propyl)-3,N4-dihydroxy-succinamid
Zu einer Lösung von 0.14 g Hydroxyämin-Hydrochlorid in Methanol werden 0.14 g Natriummethylat zugegeben und die Mischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat im Eisbad abgekühlt. Dazu werden portionsweise 0.9 g des oben erhaltenen R,S-α-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-on-5-yl-biphenylacetyl-tert-glycin-N’-methylamids hinzugegeben. Die Mischung wird 30 min bei 0 Grad und dann bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Methanol (3-10%) als Eluent aufgereinigt.
Beispiel 2

Das synthetische Kollagenase Substrat ist ein C-terminal mit Dinitrophenol (DNP) gekoppeltes Heptapeptid. Dieser DNP Rest quencht die Fluoreszenz des Trp des Heptapeptides. Nach der Spaltung eines Tripeptids mit dem DNP Rest, nimmt die messbare Fluoreszenz zu.

Assay Puffer:
50 mM Tris/HCl pH 7.6 (Tris = Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan)
100 mM NaCl/10 mM CaCl₂/5 % MeOH (wenn nötig)
Enzym: 8 nM katalytische Domäne (Met80-Gly242) der menschlichen Neutrophilen Kollagenase (MMP8)

Substrat: 10 μM DNP-Pro-Leu-Gly-Leu-Trp-Ala-D-Arg-NH₂
Gesamtassayvolumen: 1 ml


Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken als Inhibitoren.
In Analogie zu dem oben beschriebenen Beispiel mit HNC (MMP8), jedoch bei anderen Konzentrationen, wurde der Assay auch mit den Enzymen MMP2 und MMP1 durchgeführt, wobei die Verbindung ders Beispiels 1.5 mit Marimastat verglichen wurde. Zusätzlich ist bei MMP2 und MMP1 eine Aktivierung notwendig. Dabei zeigte sich ein klarer Selektivitätsvorteil gegen MMP1.

Tabelle

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>MMP8 IC50 [nM]</th>
<th>MMP2 IC50 [nM]</th>
<th>MMP1 Inhibition bei 200 nM</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Marimastat*</td>
<td>12</td>
<td>14</td>
<td>100 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Example 1.5</td>
<td>18</td>
<td>23</td>
<td>20 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*) N2-[3S-Hydroxy-4-(N-hydroxyamino)-2R-isobutylsuccinyl]-L-tert-leucine-N1-methylamid

Während die Inhibitoren MMP2 und MMP8 fast gleich stark hemmen, ist die Hemmung von MMP1 durch die erfindungsgemäße Verbindung des Beispiels 1.5 wesentlich schlechter als die von Marimastat.


**Patentansprüche**

1. Verbindungen der Formel I

![Chemical Structure](image)

in denen

R einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, oder Aralkyl-Rest,

R₁ einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₈-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest,

R₅ Wasserstoff, oder einen C₁-C₄-Alkyl-Rest,

R₆ Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten C₁-C₄-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest,

oder

R₅ und R₆ zusammen mit dem N-Atom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der maximal ein zusätzliches Heteroatom beinhaltet, bedeutet,
deren pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Derivate, die zu in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.
2. Verbindungen der Formel I

\[
\begin{align*}
\text{O} & \text{H} \\
\text{N} & \text{H} \\
\text{O} & \text{C} = \text{N} \text{R} \\
& \text{R}_1 \text{N} \text{R}_5 \\
& \text{R}_6
\end{align*}
\]

in denen

\begin{itemize}
  \item \( R \) als Ph-R-Fragment einen \text{clogP}-Wert zwischen 2.0 und 6.0 aufweist,
  \item \( R_1 \) als Aminocarboxyl-R1-Fragment einen \text{clogP}-Wert zwischen -1.5 und 2.0 aufweist, und
  \item \( R_5 \) Wasserstoff, oder einen \( C_1-C_8 \)-Alkyl-Rest,
  \item \( R_6 \) Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten \( C_1-C_8 \)-Alkyl-, oder einen gegebenenfalls substituierten monocyclischen oder bicyclischen Cycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Alkylheteroaryl-Rest,
  \item oder \( R_5 \) und \( R_6 \) zusammen mit dem N-Atom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der maximal ein zusätzliches Heteroatom beinhaltet,
\end{itemize}

bzw.

denen pharmakologisch verträgliche Salze, Ester und Derivate, die zu in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.

3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, in denen der Rest \( R \) 4 bis 7 Gerüstatome bei Alkyl oder Cycloalkyl oder 5 bis 10 Gerüstatome bei Aryl, Bicyclus oder Heteroaryl aufweist.

4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen der Rest \( R_1 \) 3 bis 10 Gerüstatome aufweist.
5. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen der Rest R5 Wasserstoff, Methyl und Ethyl bedeutet.

6. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen der Rest R6 Methyl und Ethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeutet.

7. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen die Reste R5 und R6 einen Zyklus bedeuten der Sauerstoff enthält.

8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die als optische Isomere in der S-Konfiguration bei C2 der Bernsteinhydroxamsäure und Cα des Aminosäureamids und in der R-Konfiguration an C3 des Bernsteinsäuregrundkörpers vorliegen.

9. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 neben üblichen träger- und Hilfsstoffen.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Gelatinase-inhibierender Wirkung.
**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

| IPC | C07C259/06 | A61K31/16 |

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

| IPC | C07C | A61K |

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Category</th>
<th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th>
<th>Relevant to claim No.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>GB 2 268 933 A (BRITISH BIO TECHNOLOGY) 26 January 1994 see claims; examples</td>
<td>1-10</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO 95 19956 A (BRITISH BIOTEC PHARM :BECKETT RAYMOND PAUL (GB); WHITAKER MARK () 27 July 1995 see claims; examples</td>
<td>1-10</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO 95 19957 A (BRITISH BIOTEC PHARM :BECKETT RAYMOND PAUL (GB); WHITAKER MARK () 27 July 1995 see claims; examples</td>
<td>1-10</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Date of the actual completion of the international search**

2 December 1998

**Date of mailing of the international search report**

04/01/1999

**Name and mailing address of the ISA**

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3019

**Authorized officer**

Sánchez García, J.M.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 151414 T</td>
<td>15-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4715293 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 661410 B</td>
<td>20-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4715393 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2140626 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CY 1944 A</td>
<td>16-05-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 9500157 A</td>
<td>18-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 4393452 T</td>
<td>01-06-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 9321495 U</td>
<td>10-09-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69309686 D</td>
<td>15-05-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69309686 T</td>
<td>24-07-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69316367 D</td>
<td>19-02-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69316367 T</td>
<td>10-06-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 651739 T</td>
<td>18-08-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0651738 A</td>
<td>10-05-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0754688 A</td>
<td>22-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FI 950262 A</td>
<td>20-01-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 9402446 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 9402447 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td>GB 2268934 A,B</td>
<td>26-01-1994</td>
<td>GB 2287023 A,B</td>
<td>06-09-1995</td>
</tr>
<tr>
<td>GB 2268934 A,B</td>
<td>26-01-1994</td>
<td>GR 3023522 T</td>
<td>29-08-1997</td>
</tr>
<tr>
<td>GR 3023522 T</td>
<td></td>
<td>HK 149396 A</td>
<td>16-08-1996</td>
</tr>
<tr>
<td>HK 149396 A</td>
<td></td>
<td>HU 9500187 A</td>
<td>28-11-1995</td>
</tr>
<tr>
<td>HU 9500187 A</td>
<td></td>
<td>HU 70552 A</td>
<td>30-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td>NO 950226 A</td>
<td>20-01-1995</td>
<td>SK 7895 A</td>
<td>11-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td>SK 7895 A</td>
<td>11-07-1995</td>
<td>ZA 9305351 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td>ZA 9305351 A</td>
<td>14-02-1994</td>
<td>ZA 9305352 A</td>
<td>16-05-1994</td>
</tr>
</tbody>
</table>

|                                       |                 | AU 682920 B             | 23-10-1997     |
|                                       |                 | AU 1459795 A            | 08-08-1995     |
|                                       |                 | BR 9506535 A            | 16-09-1997     |
|                                       |                 | CA 2181570 A            | 27-07-1995     |
|                                       |                 | CN 1138851 A            | 25-12-1996     |
|                                       |                 | CZ 9602115 A            | 15-04-1998     |
|                                       |                 | DE 19581347 T           | 05-12-1996     |
|                                       |                 | DE 69502378 D           | 10-06-1998     |
|                                       |                 | DE 69502378 T           | 01-10-1998     |
|                                       |                 | EP 0740652 A            | 06-11-1996     |
|                                       |                 | EP 0822186 A            | 04-02-1998     |
|                                       |                 | ES 2117400 T            | 01-08-1998     |
|                                       |                 | FI 962904 A             | 19-07-1996     |
|                                       |                 | GB 2299334 A,B          | 02-10-1996     |
|                                       |                 | GB 2316078 A,B          | 18-02-1998     |
|                                       |                 | HU 75059 A              | 28-03-1997     |
|                                       |                 | JP 9508361 T            | 26-08-1997     |

Form PCT/SA/210 (patent family annex) (July 1992)
<table>
<thead>
<tr>
<th>Patent document cited in search report</th>
<th>Publication date</th>
<th>Patent family member(s)</th>
<th>Publication date</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WO 9519956 A</td>
<td></td>
<td>NO 963030 A</td>
<td>19-09-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 278627 A</td>
<td>24-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 315745 A</td>
<td>25-11-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 94196 A</td>
<td>05-03-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 5747514 A</td>
<td>05-05-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9500480 A</td>
<td>07-02-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2299335 A,B</td>
<td>02-10-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 9508115 T</td>
<td>19-08-1997</td>
</tr>
</tbody>
</table>
**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 6  C07C259/06  A61K31/16

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTGE GEBIETE**

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole )

IPK 6  C07C  A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGEGEHOE UNTERLAGEN**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie*</th>
<th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th>
<th>Betr. Anspruch Nr.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A</td>
<td>GB 2 268 933 A (BRITISH BIO TECHNOLOGY)&lt;br&gt;26. Januar 1994&lt;br&gt;siehe Ansprüche; Beispiele</td>
<td>1-10</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO 95 19956 A (BRITISH BIOTECH PHARM;&lt;BECKETT RAYMOND PAUL (GB); WHITTAKER MARK&lt;br&gt;(7) 27. Juli 1995&lt;br&gt;siehe Ansprüche; Beispiele</td>
<td>1-10</td>
</tr>
<tr>
<td>A</td>
<td>WO 95 19957 A (BRITISH BIOTECH PHARM;&lt;BECKETT RAYMOND PAUL (GB); WHITTAKER MARK&lt;br&gt;(7) 27. Juli 1995&lt;br&gt;siehe Ansprüche; Beispiele</td>
<td>1-10</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:
  * A*: Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  * E*: Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  * L*: Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenericht genannten Veröffentlichung bezweckt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  * O*: Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  * P*: Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beantragten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

**Datum des Abschlusses der internationalen Recherche**

2. Dezember 1998

**Abschiedsdatum des internationalen Recherchenberichts**

04/01/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentanl. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 345-3540, Tx. 31 651 apc nl
Fax: (+31-70) 345-3016
Bevollmächtigter Beisatzter

Sánchez García, J.M.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument</th>
<th>Datum der Veröffentlichung</th>
<th>Mitglied(er) der Patentfamilie</th>
<th>Datum der Veröffentlichung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 151414 T</td>
<td>15-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4715293 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 661410 B</td>
<td>20-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 4715393 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2140626 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CY 1944 A</td>
<td>16-05-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 9500157 A</td>
<td>18-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 4393452 T</td>
<td>01-06-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 9321495 U</td>
<td>10-09-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69309686 D</td>
<td>15-05-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69309686 T</td>
<td>24-07-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69316367 D</td>
<td>19-02-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69316367 T</td>
<td>10-06-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 651739 T</td>
<td>18-08-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0651738 A</td>
<td>10-05-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0754688 A</td>
<td>22-01-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FI 950262 A</td>
<td>20-01-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 9402446 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 9402447 A</td>
<td>03-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2268934 A,B</td>
<td>26-01-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2287023 A,B</td>
<td>06-09-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GR 3023522 T</td>
<td>29-08-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HK 149396 A</td>
<td>16-08-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 9500187 A</td>
<td>28-11-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 70552 A</td>
<td>30-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 10204081 A</td>
<td>04-08-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 7509459 T</td>
<td>19-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 7509460 T</td>
<td>19-10-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NO 950226 A</td>
<td>20-01-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 254862 A</td>
<td>27-02-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 307171 A</td>
<td>15-05-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 7895 A</td>
<td>11-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 5643964 A</td>
<td>01-07-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 5700838 A</td>
<td>23-12-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9305351 A</td>
<td>14-02-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9305352 A</td>
<td>16-05-1994</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 9519956 A</td>
<td>27-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AT 165817 T</td>
<td>15-05-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 682920 B</td>
<td>23-10-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>AU 1459795 A</td>
<td>08-08-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>BR 9506535 A</td>
<td>16-09-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CA 2181570 A</td>
<td>27-07-1995</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CN 1138851 A</td>
<td>25-12-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>CZ 9602115 A</td>
<td>15-04-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 19581347 T</td>
<td>05-12-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69502378 D</td>
<td>10-06-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DE 69502378 T</td>
<td>01-10-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0740652 A</td>
<td>06-11-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 0822186 A</td>
<td>04-02-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 2117400 T</td>
<td>01-08-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FI 962904 A</td>
<td>19-07-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2299334 A,B</td>
<td>02-10-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2316078 A,B</td>
<td>18-02-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HU 75059 A</td>
<td>28-03-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 9508361 T</td>
<td>26-08-1997</td>
</tr>
<tr>
<td>Im Recherchenbericht angeführtes Patenidokument</td>
<td>Datum der Veröffentlichung</td>
<td>Mitglieder der Patentfamilie</td>
<td>Datum der Veröffentlichung</td>
</tr>
<tr>
<td>-------------------------------------------------</td>
<td>---------------------------</td>
<td>------------------------------</td>
<td>---------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>WO 9519956 A</td>
<td></td>
<td>NO 963030 A</td>
<td>19-09-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>NZ 278627 A</td>
<td>24-04-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PL 315745 A</td>
<td>25-11-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>SK 94196 A</td>
<td>05-03-1997</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 5747514 A</td>
<td>05-05-1998</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ZA 9500480 A</td>
<td>07-02-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>GB 2299335 A,B</td>
<td>02-10-1996</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 9508115 T</td>
<td>19-08-1997</td>
</tr>
</tbody>
</table>