



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-29514

54. TÍTULO Derivados de iminocidos bicíclicos como
inhibidores de metaloproteinasas de matriz.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D495/04, 217/24, 217/26,
A61U31/47, A61K9/10, 19/02.

71. SOLICITANTE Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patiño Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 24 de marzo de 2006

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06029314 00000000

Folios: 136

Fecha (AMD): 2006-03-24 16:35:06

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-04-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

?

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brüningsstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Folio

132

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SCHUDOK Manfred

Dirección: Eberlestrasse 28,

Nacionalidad o Domicilio: 65817 Eppstein/Ts, Alemania

Folio 2

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010248

Fecha Septiembre 14 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/030728 A1

Fecha Abril 7 de 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE IMINOÁCIDOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS DE MATRIZ

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 495/04, 217/24, 217/26, A61P 31/47, A61P 19/10, 19/02

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen,

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Septiembre 27, 2003

103 44 936.1

⑨ Comprobante de pago No. 06-23,448

Fecha Mayo 23 de 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
MATTER Hans	Feldbergring 37,	63505 Langenselbold, Alemania
HOFMEISTER Armin	Pfauasse 16,	55276 Oppenheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud internacional

Copia formulario PCT/IB306 correspondientes a la notificación de un cambio.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06029514 00000000 Folios: 136
Fecha (REC): 2006-03-24 16:36:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 23,448
FECHA : MARZO 23 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLNAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240240	23/03/2006	926,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57946

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

The undersigned, acting on behalf of and representing of, domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, making notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature:

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus traspasos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

würden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005




Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR

Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.

Gebühr § 150 Kost.O.

Steuer 16 %

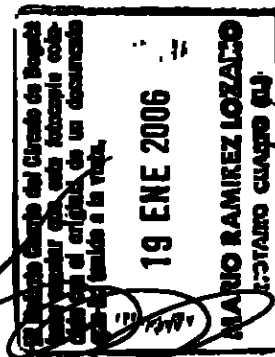
13,50 EUR

13,-- EUR

4,24 EUR

30,74 EUR


Notar





APOSTILLE

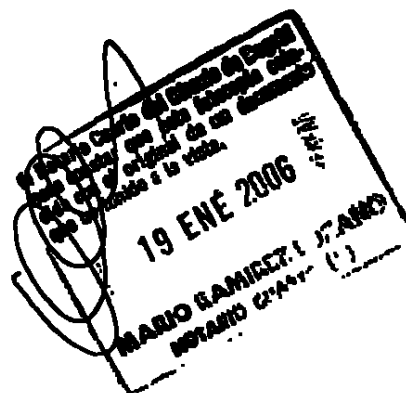
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars .

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

i.A. Simon



Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)



Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
I.V.A. 16%	4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

6. El día: 05.12.05

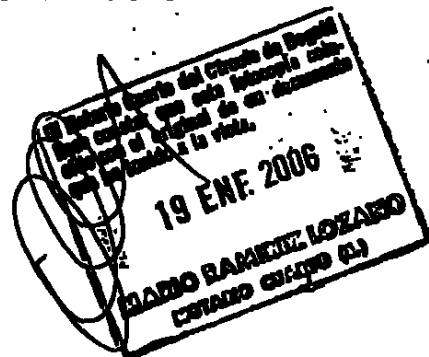
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2488 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

400145
Adolf Watzke
COTA FIRMADA PARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 DIC 31 P 12:03

Ulla
JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.

[Signature]
El presente documento del Oficina de Bogotá
fue recibido por esta Subsección el día
para el registro de los documentos
de la fecha a la fecha.
20 EN 2006

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. April 2005 (07.04.2005)/

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/030728 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 217/24,
217/26, A61K 31/47, A61P 19/10

GMBH [DE/DE]; Brüningsstraße 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/010248

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. September 2004 (14.09.2004)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUDOK, Manfred
[DE/DE]; Eberlestrasse 28, 65817 Eppstein/Ts. (DE).
MATTER, Hans [DE/DE]; Feldberggring 37, 63505
Langenselbold (DE). HOFMEISTER, Armin [DE/DE];
Pfaugasse 16, 55276 Oppenheim (DE).

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 44 936.1 27. September 2003 (27.09.2003) DE

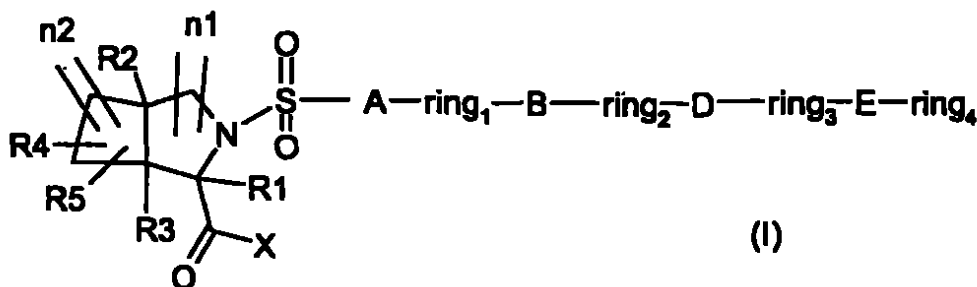
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BICYCLIC IMINO ACID DERIVATIVES USED AS INHIBITORS OF MATRIX-METALLOPROTEINASES

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE IMINOSÄUREDERIVATE ALS INHIBITOREN VON MATRIX-METALLOPROTEINASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) which are suitable for the production of medicaments for the prophylaxis and therapy of diseases, whereby the course thereof involves the increased activity of matrix-metalloproteinases. Diseases belonging thereto are degenerative joint diseases, for example, osteo-arthritis, spondylitis, chondroporosis after articulation injury or a long duration of articulation immobilisation after meniscus or patella injury or torn ligaments, or a disease of the connective tissue, such as collagenosis, periodontal diseases, problems with healing wounds, or a chronic disease of the locomotor system, such as inflammatory, immunological or metabolic-related acute or chronic arthritis, arthropathy, myalgias or troubles of the bone metabolism or ulceration, atherosclerosis or stenosis or an inflammatory disease or cancer, a metastatic tumour, cachexia, anorexia or septic shock.

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

WO 2005/030728 A1



TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) *Bestimmungskontanten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):* ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

Bicyclische Iminosäurederivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen

Die Erfindung betrifft neue Derivate gesättigter bicyclischer Iminosäuren, wie insbesondere der Decahydroisochinolin-1-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung
5 derselben als Arzneimittel.

- In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-
- 10 Metallproteinasen (MMP's). Die MMP's bilden eine Gruppe von Zn-abhängigen Enzymen, die am biologischen Abbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (D. Yip et al. in *Investigational New Drugs* 17 (1999), 387-399 und Michaelides et al. in *Current Pharmaceutical Design* 5 (1999) 787-819). Diese MMP's sind insbesondere fähig, fibrilläres und nicht-fibrilläres Kollagen, sowie Proteoglycane abzubauen, die beide wichtige Matrixbestandteile darstellen. MMP's sind
- 15 beteiligt an Prozessen der Wundheilung, der Tumorerinvasion, Metastasenwanderung sowie an Angiogenese, multipler Sklerose und Herzversagen (Michaelides Seite 788; siehe oben). Insbesondere spielen sie eine wichtige Rolle beim Abbau der Gelenkmatrix in der Arthrose und der Arthritis, sei es nun die Osteoarthritis, Osteoarthritis oder die rheumatoide Arthritis.
- 20 Die Aktivität der MMP's ist weiterhin essentiell für viele der Prozesse, die bei der atherosklerotischen Plaque-Bildung eine Rolle spielen, wie die Infiltration inflammatorischer Zellen, der glatten Muskelzell-Migration sowie Proliferation und Angiogenese (S. J. George, *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2000), 9 (5), 993-1007). Weiterhin kann die Matrix-Degradation durch MMPs Plaque-Instabilitäten bis hin zu Rupturen verursachen, was zu den klinischen
- 25 Symptomen der Atherosklerose, instabilen Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann (E. J. M. Creemers et al, *Circulation Res.* 89, 201-210 (2001)). Insgesamt betrachtet kann die gesamte MMP-Familie alle Komponenten der extrazellulären Matrix der Blutgefäße abbauen; deshalb ist deren Aktivität in starkem Maße Regulationsmechanismen in normalen Blutgefäßen unterworfen. Die erhöhte MMP-Aktivität während der Plaque-Bildung und
- 30 Plaque-Instabilität wird durch erhöhte Cytokin- und Growth-Faktor-stimulierte Gen-Transkription, erhöhte Zymogen-Aktivierung und eine Imbalance des MMP-TIMP-Verhältnisses verursacht (Tissue inhibitors of metalloproteases). Deshalb erscheint es einleuchtend, dass eine MMP-Inhibierung oder die Wiedererlangung der MMP-TIMP-Balance

hilfreich sein wird in der Behandlung der atherosklerotischen Erkrankungen. Ebenso wird es immer deutlicher, dass neben der Atherosklerose auch weitere kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine erhöhte MMP-Aktivität zumindest mitverursacht werden, wie beispielsweise Restenose, dilatierte Cardiomyopathie und der schon erwähnte Myokardinfarkt. Es konnte 5 gezeigt werden, dass durch die Applikation synthetischer Inhibitoren in experimentellen Tiermodellen dieser Erkrankungen deutliche Verbesserungen erzielt werden konnten, z. B. betreffend Bildung atherosklerotischer Läsionen, Neointima-Bildung, Linksventrikuläres Remodelling, Dysfunktion der Pumpleistung oder Infarkt-Heilung. In verschiedenen präklinischen Studien mit MMP-Inhibitoren zeigte sich bei detaillierter Gewebsanalyse eine 10 reduzierte Kollagen-Schädigung, verbessertes extrazelluläres Matrix-Remodelling und verbesserte Struktur und Funktion von Herzmuskel und Gefäßen. Von diesen Prozessen werden insbesondere die Matrix-Remodelling-Prozesse und MMP-regulierte Fibrosen als wichtige Komponenten im Fortschreiten von Herzerkrankungen (Infarkt) angesehen (Drugs 61, 1239-1252 (2001)).

15

MMP's spalten Matrixproteine wie Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin sowie prozessieren (d. h. aktivieren oder deaktivieren) durch eine Spaltung eine Vielzahl weiterer Proteine und Enzyme unter physiologischen Bedingungen, so daß Ihnen eine wichtige Rolle im gesamten Organismus zukommt, mit besonderer Bedeutung im Bindegewebe und 20 Knochen.

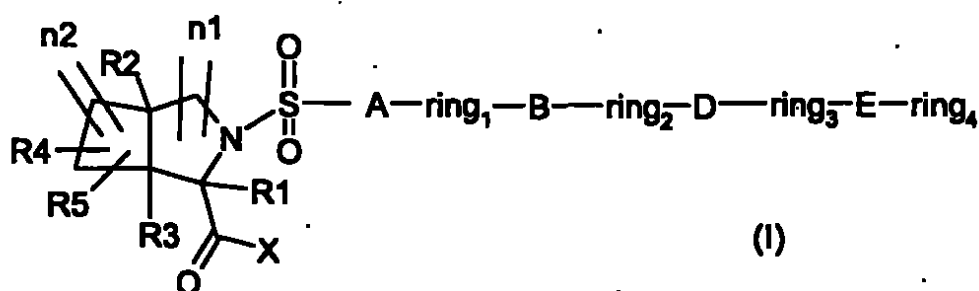
Eine Vielzahl von verschiedenen Inhibitoren der MMP's sind bekannt (EP 0 606 046; WO 94/28889; WO 96/27583; vgl. auch Übersichten wie z. B. Current Medicinal Chemistry 8, 425-74 (2001). Nach den ersten klinischen Studien an Menschen hat sich nun gezeigt, dass MMP's 25 Nebenwirkungen hervorrufen. Die hauptsächlich genannten Nebenwirkungen sind muskuloskeletale Schmerzen oder Anthralgien. Der Stand der Technik besagt eindeutig, dass erwartet wird, dass selektivere Inhibitoren diese genannten Nebenwirkungen reduzieren können (Yip, Seite 387, siehe oben). Besonders hervorzuheben ist dabei eine Spezifität gegenüber MMP-1, da mit der Hemmung von MMP-1 offensichtlich diese unerwünschten 30 Nebenwirkungen verstärkt auftreten.

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

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

5 In dem Bestreben, wirksame Verbindungen zur Behandlung von Bindegewbserkrankungen zu finden, wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Derivate starke Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2, MMP-3 MMP-8, MMP-9 und MMP-13 sind, während nur eine schwache Hemmung der MMP-1.

10 Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



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

15 A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

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

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

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

20 mit der Maßgabe, dass die Summe von n und m den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und B2 für

1) $-C(O)-$

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

3) $-S(O)_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

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

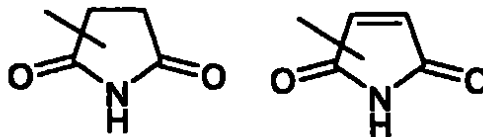
- 6) $-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 7) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 8) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 5 9) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 10) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 11) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R6})-$,
- 12) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 10 13) $-\text{O}-$,
- 14) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 15) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- 16) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 17) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
- 15 18) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 19) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 20) $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 21) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 22) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 20 23) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
- 24) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R6})-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 25) $-\text{N}(\text{R6})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 25 26) $-\text{N}(\text{R6})-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 27) $-\text{N}=\text{N}-$,
- 28) $-\text{N}(\text{R6})-\text{CH}=\text{N}-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 29) $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 30) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{R7})=\text{N}-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-\text{NH}-\text{R6}$ bedeutet,
- 30 31) $-\text{N}=\text{C}(\text{R7})-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-\text{NH}-\text{R6}$ bedeutet, oder
- 32) $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinylen}$, steht,

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

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

ring4 für

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



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

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

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, bedeutet,
- 5 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, worin R_{11} wie oben definiert ist, bedeutet,
- 11) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist,
- 10 c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
- d) Het-Ring,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, oder
- 15 e)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist,
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}
- 20 g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, oder
- g)2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet, oder
- h) $-C(S)-NH-R_{14}$, worin R_{14} wie oben definiert ist, bedeutet,
- 25 12) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$ oder
- 30 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}

16)1) Wasserstoffatom,

16)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

16)3) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, bedeutet und R12 wie oben definiert ist, oder

17) $-SO_2-N(R_{12})-R_1$, worin R12 wie oben definiert ist und R1 wie unten definiert ist, steht,

X für -OH oder -NH-OH steht,

n1 für die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 steht,

10 n2 für die ganze Zahl Null, 1, 2, 3 oder 4 steht, mit der Maßgabe, dass die Summe von n1 und n2 den Betrag 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 hat,

R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

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

3)1) Wasserstoffatom,

3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist, oder

3)3) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet,

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

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

25

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

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

30 B1 für $-(CH_2)_n-$ steht, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

mit der Maßgabe, dass die Summe von n und m den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und
B2 für

- 1) $-C(O)-$,
- 2) $-(C_2-C_4)\text{-Alkenylen}$,
- 5 3) $-S(O)_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 4) $-N(R_6)-$, worin R₆ Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- 5) $-N(R_6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R₆ wie
oben definiert ist,
- 6) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R₆ wie
10 oben definiert ist,
- 7) $-N(R_6)-SO_2-$, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 8) $-SO_2-N(R_6)-$, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 9) $-N(R_6)-SO_2-N(R_6)-$, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 10) $-N(R_6)-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R₆
15 wie oben definiert ist,
- 11) $-O-C(O)-N(R_6)-$,
- 12) $-NH-C(O)-O-$,
- 13) $-O-$,
- 14) $-C(O)-O-$,
- 20 15) $-O-C(O)-$,
- 16) $-O-C(O)-O-$,
- 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
- 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
- 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R_6)-$, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 25 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
- 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
- 22) $-N(R_6)-C(O)-CH_2-O-$, worin R₆ wie oben definiert ist,
- 23) $-O-(CH_2)_n-O-$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
- 24) $-O-(CH_2)_m-N(R_6)-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R₆ wie oben
30 definiert ist,

- 25) $-N(R6)-(CH_2)_m-O-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und $R6$ wie oben definiert ist,
 26) $-N(R6)-N(R6)-$, worin $R6$ wie oben definiert ist,
 27) $-N=N-$,
 5 28) $-N(R6)-CH=N-$, worin $R6$ wie oben definiert ist,
 29) $-N=CH-N(R6)-$, worin $R6$ wie oben definiert ist,
 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, worin $R6$ wie oben definiert ist und $R7 -NH-R6$ bedeutet,
 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, worin $R6$ wie oben definiert ist und $R7 -NH-R6$ bedeutet, oder
 32) $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen, steht,

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

- 1) kovalente Bindung,
 - 2) Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G.substituiert sind, oder
 - 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe
- 15 Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl,
- 20 Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny,
- 25 Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny,
- 30 Piperidinyl, Pteridinyl, Puriny, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, 2H-

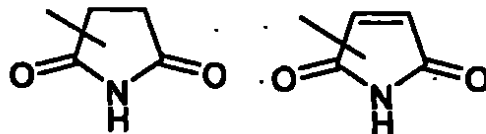
Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll,
 Tetrahydrochinolinyll, Tetrahydropyridinyll, 6H-1,2,5-Thiadazinyll, 1,2,3-
 Thiadiazolyll, 1,2,4-Thiadiazolyll, 1,2,5-Thiadiazolyll, 1,3,4-Thiadiazolyll,
 Thianthrenyl, Thiazolyll, Thienyl, Thienothiazolyll, Thienooxazolyll,
 Thienoimidazolyll, Thiomorpholinyll, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyll, 1,2,4-
 Triazolyll, 1,2,5-Triazolyll, 1,3,4-Triazolyll und Xanthenyl ist und unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert
 sind,

ring4 für

- 10 1) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
- 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe
 15 Acridinyll, Azepinyll, Azetidinyll, Aziridinyll, Benzimidazalinyll, Benzimidazolyll, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyll, Benzthiazolyll, Benztriazolyll, Benztetrazolyll, Benzisoxazolyll, Benzisothiazolyll, Carbazolyll, 4aH-Carbazolyll, Carbolinyll, Chinazolinyl, Chinolinyll, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll, Deca-hydrochinolinyll, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyll,
 20 Dihydrofuranlyll, Dioxolyll, Dioxanyll, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyll, Furanyl, Furazanyll, Imidazolidinyll, Imidazolinyl, Imidazolyll, 1H-Indazolyll, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyll, 3H-Indolyll, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyll, Isoindolinyll, Isoindolyll, Isochinolinyll (Benzimidazolyll), Isothiazolidinyll, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyll, Isoxazolyll, Isoxazolidinyll, 2-Isoxazolinyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyll, Naphthyridinyll, Octahydroisochinolinyll, Oxadiazolyll, 1,2,3-Oxadiazolyll, 1,2,4-Oxadiazolyll, 1,2,5-Oxadiazolyll, 1,3,4-Oxadiazolyll, Oxazolidinyll, Oxazolyll, Oxothiolanyl, Pyrimidinyll, Phenanthridinyll, Phenanthrolinyll, Phenazinyll, Phenothiazinyll, Phenoxathiinyll, Phenoxazinyll, Phthalazinyll, Piperazinyll, Piperidinyll, Pteridinyll, Purinyll, Pyranyl, Pyrazinyll, Pyroazolidinyll, Pyrazolinyl, Pyrazolyll, Pyridazinyll, Prydooxazolyll, Pyridoimidazolyll,
 30 Pyridothiazolyll, Pyridothiophenyl, Pyridinyll, Pyridyl, Pyrimidinyll, Pyrrolidinyll, Pyrrolinyll, 2H-Pyrrolyll, Pyrrolyll, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll,

Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazoly, 1,2,4-Thiadiazoly, 1,2,5-Thiadiazoly, 1,3,4-Thiadiazoly, Thianthreny, Thiazoly, Thieny, Thienothiazoly, Thienooxazoly, Thienoimidazoly, Thiomorpholiny, Thiopheny, Triaziny, 1,2,3-Triazoly, 1,2,4-Triazoly, 1,2,5-Triazoly, 1,3,4-Triazoly und Xantheny ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

3) für einen der folgenden Reste



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

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

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

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

- 8) -C(S)-O-R₁₀, worin R₁₀ wie oben definiert ist,
- 9) -C(O)-NH-R₁₁, worin R₁₁
 - a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkiny, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder

Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

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

5 10) $-C(S)-NH-R11$, worin R11 wie oben definiert ist, bedeutet,

11) $-O-R12$, worin R12

a) Wasserstoffatom,

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

c) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,

e) $-C(O)-O-R13$, worin R13

15 e1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

e2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,

f) $-C(S)-O-R13$, worin R13 wie oben definiert ist,

g) $-C(O)-NH-R14$, worin R14

25 g1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

g2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder

h) $-C(S)-NH-R14$, worin R14 wie oben definiert ist, bedeutet,

30 12) $-C(O)-R10$, worin R10 wie oben definiert ist,

- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$ oder
- 5 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
- 16)1) Wasserstoffatom oder
- 16.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,
- 16.3) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist
- 10 17) $-SO_2-N(R_{12})-R_1$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_1 wie unten definiert ist,
- X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,
- n_1 für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,
- n_2 für die ganze Zahl 2 oder 3 steht,
- 15 R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, steht,
- 3) $-C(O)-O-R_8$, worin R_8
- 20 3)1) Wasserstoffatom,
- 3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist, oder
- 3)3) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet,
- 25 4) $-O-R_8$, worin R_8 die oben genannte Bedeutung hat, oder
- 5) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, stehen.

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

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

30 B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

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

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

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

B2 für

5 1) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen,

2) Ethenylen,

3) Ethinylen,

4) $-C(O)-$

5) $-N(R_6)-C(O)-$, worin R₆ Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,

10 6) $-C(O)-N(R_6)-$, worin R₆ wie oben definiert ist,

7) $-O-$ oder

8) $-S-$,

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

1) kovalente Bindung stehen,

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

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

20

ring4 für

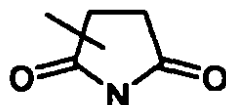
1) Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, oder zweifach durch G substituiert ist,

25

2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder

30

3) für den folgenden Rest



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

- G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, oder zweifach substituiert ist
- 5 durch F, Phenyl, $-C_3$ -Cycloalkyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 4) Phenyl,
 - 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- 10 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 15 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 20 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- a) Wasserstoffatom,
 - b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 25 c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- 30 e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder

- e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist, oder
- g) -C(O)-NH-R14, worin R14
- 5 g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
- g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 10 9) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist;
- 10) -S(O)_p-R12, worin R12 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeutet,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN oder
- 15 13) -N(R15)-R12, worin R15
- 13)1) Wasserstoffatom oder
- 13)2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R12 wie oben definiert ist, steht,
- X für -OH oder -NH-OH steht,
- n1 für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,
- 20 n2 für die ganze Zahl 2 oder 3 steht,
- R1, R2 und R3 jeweils für Wasserstoffatom stehen,
- R4 und R5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) Methyl,
- 25 3) Ethyl oder
- 4) -OH stehen.

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

A für -(C₀-C₄)-Alkylen steht,

- 30 B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für -(C₀-C₄)-Alkylen oder den Rest -B1-B2-B3- stehen, worin
- B1 für -(CH₂)_n- steht, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

B3 für $-(CH_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,
mit der Maßgabe, dass die Summe von n und m den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und
B2 für

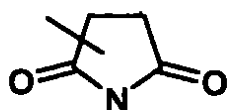
- 1) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen,
- 5 2) Ethenylen oder
- 3) Ethinylen,

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

- 1) kovalente Bindung stehen,
- 2) Phenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder
10 zweifach durch G substituiert sind, oder
- 3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl,
Furanyl, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl,
Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

15 ring4 für

- 1) Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, oder
zweifach durch G substituiert ist,
- 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl,
Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, 2'-Methyl-
20 biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl,
Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet
und bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder
zweifach durch G substituiert ist, oder
- 3) für den folgenden Rest



25

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

- G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,

- 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, $-C_3$ -Cycloalkyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 4) Phenyl,
- 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- 10 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
- 15 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl oder Naphthyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- 20 a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 25 e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl, Naphthyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
- 30 e2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist, oder

g) -C(O)-NH-R14, worin R14

g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder

5 g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,

9) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,

10) -S(O)_p-R12, worin R12 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeutet,

10 11) -NO₂,

12) -CN oder

13) -N(R15)-R12, worin R15

13)1) Wasserstoffatom oder

13)2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R12 wie oben definiert ist, steht,

15 X für -OH oder -NH-OH steht,

n1 für die ganze Zahl 2 steht,

n2 für die ganze Zahl 3 steht,

R1, R2, R3, R4 und R5 jeweils für Wasserstoffatom stehen

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

A für eine kovalente Bindung oder -CH₂-CH₂- steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für -(C₀-C₄)-Alkylen oder den Rest -B1-B2-B3- stehen, worin

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

25 B3 für -(CH₂)_m- steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

B2 für

1) -C(O)-

2) -(C₂-C₄)-Alkinylen,

30 3) -S(O)_o-, wobei o die ganzen Zahlen Null oder 1 bedeutet,

4) -N(R6)-C(Y)-, worin Y Sauerstoffatom und R6 Wasserstoffatom bedeutet,

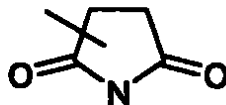
- 5) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom und R_6 Wasserstoffatom bedeutet, oder
 6) $-O-$ steht

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

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

10 ring4 für

- 1) Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist,
 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Furanyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridothienyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder
 3) für den folgenden Rest



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

- G für 1) Wasserstoffatom,
 2) Br, Cl oder F,
 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, $-C_3$ -Cycloalkyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 4) Phenyl,
 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}

25

30

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,

- b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 7) -C(O)-NH-R11, worin R11
 - a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
 - b) Phenyl, oder
 - c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 8) -O-R12, worin R12
 - a) Wasserstoffatom,
 - b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - c) Phenyl,
 - d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
 - e) -C(O)-O-R13, worin R13
 - e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
 - e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
 - f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist, oder
 - g) -C(O)-NH-R14, worin R14
 - g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
 - g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 9) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
- 10) -S(O)_p-R12, worin R12 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 11) -NO₂,

12) -CN oder

13) -N(R15)-R12, worin R15

13)1) Wasserstoffatom oder

13)2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet und R12 wie oben definiert ist, steht,

5 X für -NH-OH steht,

n1 für die ganze Zahl 2 steht,

n2 für die ganze Zahl 3 steht, und

R1, R2, R3, R4 und R5 jeweils für Wasserstoffatom stehen.

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

2-(4'-Nitro-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,

2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,

2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,

2-(6-Phenoxy-pyridin-3-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure; Trifluoracetat,

15 2-(6-Phenoxy-pyridin-3-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid;

Trifluoracetat,

2-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethanesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure,

2-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethanesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,

2-[4-(Pyridin-4-yloxy)-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure; Trifluoracetat,

20 2-[4-(Pyridin-4-yloxy)-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid;

Trifluoracetat,

2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure,

2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,

2-[4-[4-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-phenoxy]-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure,

25 2-[4-[4-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-phenoxy]-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,

2-[4'-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-sulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,

2-(4'-Isopropoxycarbonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1- carbonsäure,

[4'-(1-Hydroxycarbamoyl-octahydro-isochinolin-2-sulfonyl)-biphenyl-4-yl]-carboxamid isopropyl

30 ester,

2-[4'-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-sulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure
hydroxyamid,

- 2-(4'-Trifluormethoxy-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,
 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,
 2-[4-(4-Trifluormethoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure
 hydroxyamid,
 5 2-[4-(4-Trifluormethoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-(Biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,
 2-(Biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-[4-(4-Cyan-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,
 2-(Dibenzofuran-2-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 10 2-(Dibenzofuran-2-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid oder
 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzenesulfonyl]-6-methoxy-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure
 hydroxyamid, sowie alle isomeren Formen der oben genannten Verbindungen.

- 15 Unter dem Begriff "(C₁-C₆)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren
 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,
 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-
 Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

- 20 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält,
 beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-
 Butylen. „-C₀-Alkylen" ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet" wird für n gleich
 Null eine kovalente Bindung, n gleich 1 der Rest Methylen und n gleich 2 der Rest Ethylen

- 25 verstanden.

Unter dem Begriff „-(C₂-C₄)-Alkenylen," werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren
 Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält und je
 nach Kettenlänge 1 oder 2 Doppelbindungen aufweisen, beispielsweise Ethenylen, Propenylen,
 Iso-Propenylen, Iso-Butenylen oder Butenylen; die Substituenten an der Doppelbindung

- 30 können, sofern die prinzipielle Möglichkeit besteht, E- oder Z-ständig angeordnet sein.

Unter dem Begriff „-(C₂-C₆)-Alkinylen," werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren

Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält und je

nach Kettenlänge 1 oder 2 Dreifachbindungen aufweisen, beispielsweise Ethinylen, Propenylen, Iso-Propinylen, Iso-Butinyl, Butinylen, Pentinylen oder Isomere von Pentinylen oder Hexinylen oder Isomere von Hexinylen.

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

Unter den Resten

n2



oder

n1



werden jeweils -CH₂-Reste im Ring der Formel I verstanden, wobei die Variablen n1 oder n2 jeweils die Anzahl der -CH₂-Reste im Ring der Formel I angeben. Für den Fall, dass n1 den Wert Null hat, ergibt sich eine kovalente Bindung und der erhaltene Teilring hat insgesamt 4 Ringatome. Für den Fall, dass n2 den Wert Null hat, ergibt sich eine kovalente Bindung und der erhaltene Teilring hat insgesamt 3 Ringatome. Für den Fall, dass n1 den Wert 1 hat, ergibt sich ein -CH₂-Rest und der erhaltene Teilring hat insgesamt 5 Ringatome. Für den Fall, dass n1 den Wert 2 hat, ergibt sich ein -CH₂-CH₂-Rest und der erhaltene Teilring hat insgesamt 6 Ringatome. Für den Fall, dass n1 den Wert 3 hat, ergibt sich ein -CH₂-CH₂-CH₂-Rest und der erhaltene Teilring hat insgesamt 7 Ringatome. Für n2 ergeben sich entsprechende Teilringe.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenwasserstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

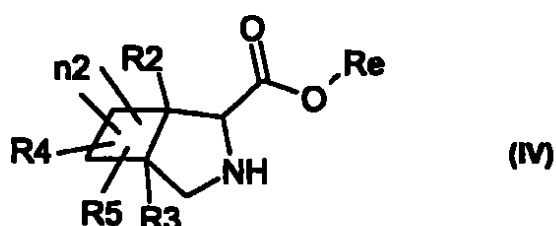
Unter dem Begriff „4- bis 15-gliedriger Het-Ring“ oder „Het-Ring“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten.

Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny,

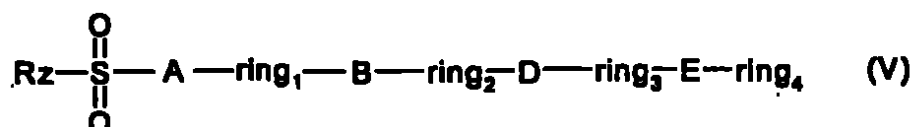
- Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Dihydrofuran, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, 5 Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, 10 Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyran, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-15 Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.
- Bevorzugte Het-Ringe sind die Reste Benzofuranyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, Chinazolyl, Chinolinyl, Chinoxalyl, 20 Chromanyl, Cinnolinyl, Furanyl wie 2-Furanyl und 3-Furanyl; Imidazolyl, Indolyl, Indazolyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Oxazolyl, Phthalazinyl, Pteridinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridoimidazolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrimidinyl, Pyrrolyl; wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Purinyl, Thiazolyl, Tetrazolyl oder Thienyl; wie 2-Thienyl 25 und 3-Thienyl.

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

- Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines 30 physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man
- a) eine Verbindung der Formel IV,

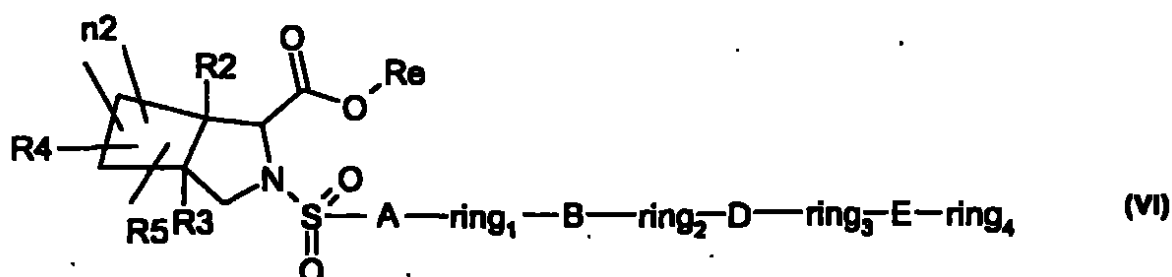


worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt,
mit einer Verbindung der Formel V,



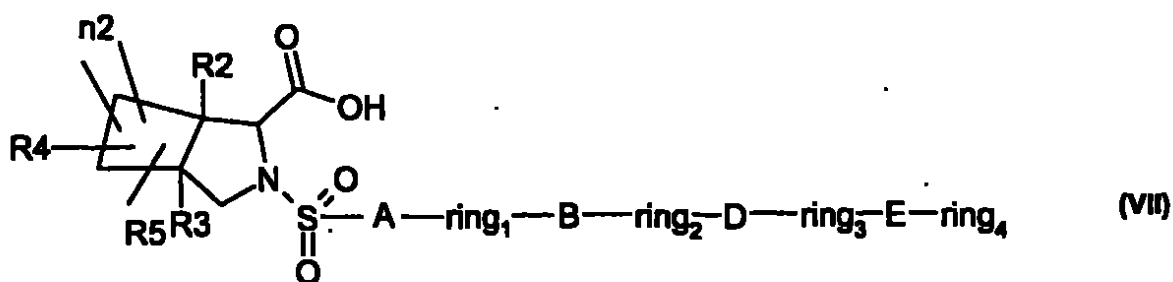
5 worin A, B, D, E und ring1, ring2, ring3, ring4 wie in Formel I definiert sind, und worin
Rz Chloratom, Imidazolyl oder OH bedeutet,

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



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

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



und anschließend diese in die erfindungsgemäße Hydroxamsäure, worin $X = \text{NH-OH}$ ist, der Formel I umwandelt,

- 5 c) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen
- 10 Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder
- d) die nach den Verfahren b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in
- 15 physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

Verbindungen der Art der Formel IV bis VII stellen nur beispielhafte Verbindungen dar, anstatt des Fünfringes können entsprechend der Formel I auch Vierringe, Sechsringe und Siebenringe aufgeführt werden.

20

Verbindungen des Typs der Formel IV lassen sich nach bekannten Vorschriften herstellen. Beispielsweise können Verbindungen mit $n_1 = 1$ und $n_2 = 0$ (Methanoprolin) nach mehreren bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Beschreibung einer neueren Synthese findet sich beispielsweise in Tetrahedron 53, 14773-92 (1997).

25

Beispielsweise können die bicyclischen Grundgerüste der Formel IV mit $n_1 = 2$ und $n_2 = 3$ nach Formel I durch Hydrierung der Isochinolin-1-carbonsäure oder geeigneter Derivate der

Isochinolin-1-carbonsäure, wie der Methyl- oder Ethylester, hergestellt werden. Diese Hydrierung ist beispielsweise in US 5430023, US 5726159 und EP 643073 beschrieben.

- Ebenso ist es möglich, zur Herstellung dieser Verbindungen durch Hydrierung 1,2,3,4-
5 Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure und deren Derivate einzusetzen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass es möglich ist, eine breite Palette an Verfahren zur Synthese der 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuren einzusetzen. Besonders bekannt und breit anwendbar sind beispielsweise Pictet-Spengler-artige Cyclisierungen, wie z. B. in US 4902695 beschrieben. Über derartige Verfahren können beispielsweise – je nach Art der eingesetzten
10 Ausgangsprodukte – substituierte Verbindungen erhalten werden, d. h. Verbindungen, in denen die Substituenten R1, R4 und R5 nicht H-Atome bedeuten. Ein neues Beispiel für ringsubstituierte Verbindungen findet sich in WO 2003041641. Zahllose Beispiele finden sich für R1 und/oder R4 und R5 ungleich H und sind dem Fachmann leicht zugänglich.
- 15 Weitere Methoden zur Herstellung der cyclischen Grundgerüste sind beispielsweise über radikalische Cyclisierungsreaktionen möglich und in Tetrahedron 48, 4659-76 (1992) beschrieben.

- Andere Verfahren können zur Synthese von Verbindungen des Typs IV eingesetzt werden, wenn
20 $n_1 = 1$ und $n_3 = 3$ ist. Beispielsweise finden sich beschriebene Synthesen in Tetrahedron 55, 8025 (1999), Tetrahedron Lett. 24, 5339 (1983) bzw. in den Offenlegungsschriften DE 3322530 und DE 3211676.

- Verfahren zur Synthese von Verbindungen des Typs IV mit $n_1 = 1$ und $n_2 = 2$ finden sich
25 ebenfalls in Tetrahedron 55, 8025 (1999) und DE 3322530 bzw. DE 3211676.

- Verfahren zur Synthese der Grundgerüste von verwandten Verbindungen, beispielsweise mit $n_1 = 1$ und $n_2 = 4$ sind ebenfalls beschrieben. Beispielsweise sind in J. Org. Chem. 61, 7125 (1996) Synthesen von β -Lactamen beschrieben, die das genannte Grundgerüst enthalten. Daraus
30 lassen sich durch Öffnung des β -Lactams auch die substituierten Grundstrukturen analog zur Formel IV herstellen.

Verfahren zur Synthese der Grundgerüste mit $n_1 = 2$ und $n_2 = 4$ sind ebenfalls bekannt und gut beschrieben, beispielsweise in EP 0672665 und den oben angegebenen Zitaten.

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

Unter bestimmten Bedingungen kann es sinnvoll sein, Verbindungen des Typs IV in N-geschütztem Zustand einzusetzen. Beispielsweise können derart geschützte Verbindungen besser aufgereinigt werden als die freien Iminosäuren, ebenso können diese u. U. auch besser zur Herstellung der enantiomeren- oder diastereomerenreinen Verbindungen eingesetzt werden. Als Schutzgruppen der Aminogruppe können die in „Protective Groups in Organic Synthesis“, T.H. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999, beschriebenen Gruppen eingesetzt werden. Bevorzugte Amino- oder Imino-Schutzgruppen sind beispielsweise Z, Boc, Fmoc, Aloc, Acetyl, Trifluoracetyl, Benzoyl, Benzyl und ähnliche.

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

Die Umsetzungen erfolgen beispielsweise wie in WO 97/18194 dargestellt. Die Umsetzung gemäß Verfahrensschritt a) erfolgt in Gegenwart einer Base wie KOH, NaOH, LiOH, N-Methylmorpholin (NMM), N-Ethylmorpholin (NEM), Triethylamin (TEA), Diisopropylethylamin (DIPEA), Pyridin, Collidin, Imidazol oder Natriumcarbonat, in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran (THF), Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid, Dioxan, Acetonitril, Toluol, Chloroform oder Methylenechlorid, oder auch in Gegenwart von Wasser. Für den Fall, dass die Umsetzung unter Verwendung von Silylierungsmitteln durchgeführt wird, setzt man beispielsweise N,O-Bis-(trimethylsilyl)acetamid (BSA) oder N,O-Bis-(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) zur Silylierung der Iminosäure ein, um anschließend die Sulfonamidbildung durchzuführen.

Modifikationen in der Seitenkette F bedeutet, dass beispielsweise eine Nitrogruppe mit dem Metallkatalysator Pd/C hydriert oder mit SnCl_2 bzw. Zn unter Standardbedingungen umgesetzt wird und die erhaltene Aminogruppe anschließend weiter modifiziert werden kann,

beispielsweise durch Umsetzung mit Carbonsäurechloriden, Sulfonsäurechloriden, Chlorameisensäureestern, Isocyanaten, Isothiocyanaten oder anderen reaktiven oder aktivierbaren Reagenzien, um zu den Vorstufen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zu gelangen. Für diesen Fall ist es oft günstig, dass Re in Verbindung VI ein Ester ist, da im Falle der ungeschützten Carbonsäure mit Nebenreaktionen zu rechnen ist.

Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine

Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

- 5 Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können ggf. auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach Literatur-
- 10 bekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Beispielsweise kann in dem Verfahren zur Herstellung der Decahydroisochinolin-1-carbonsäure entweder direkt die Isochinolin-1-carbonsäure eingesetzt werden, wie oben angeführt und zitiert. Dadurch, dass 3 Stereozentren vorhanden sind, können in diesem Fall maximal 8 Stereoisomere (4 enantiomere Diastereomerenpaare) gebildet werden. Bedingt durch die Art der Herstellung, beispielsweise Hydrierung, sind jedoch bestimmte Stereoisomere stark bevorzugt. So sollte es
- 15 möglich sein, wie in der Literatur beschrieben, durch geeignete Wahl der Hydrierungsbedingungen (Katalysator, Druck, Lösemittel, Temperatur) z. B. eine starke Bevorzugung der Wasserstoff-Anlagerung an den Positionen der Ringverknüpfung zu erzielen. So kann unter den angegebenen Bedingungen die Bildung der cis-verknüpften Ringe erreicht werden. Somit bliebe dann noch die Position der Carbonsäure zu bestimmen, die Anzahl der
- 20 möglichen Stereoisomeren wäre bereits auf 4 eingeschränkt. Bedingt durch die Natur des Hydriermechanismus kann besonders leicht eine Anlagerung der Wasserstoffe auf der gleichen Seite wie die der Brückenkopf-Wasserstoffe erfolgen, d. h. hiermit ist eine weitere Einschränkung der Möglichkeit der Isomerenbildung zu erwarten. Somit könnte im günstigsten Fall von der Bildung nur eines Enantiomerenpaares ausgegangen werden. Dieses sollte
- 25 anschließend durch die oben genannten Methoden in die Enantiomeren auftrennbar sein. Allerdings muss bei diesen Überlegungen auch davon ausgegangen werden, dass niemals eine völlige Stereoselektion stattfindet, sondern dass praktisch immer auch zu mehr oder minder großen Anteilen die anderen Isomeren entstehen bzw. durch geeignete Methoden auch in kleinsten Mengen nachgewiesen werden können.
- 30 Für den Fall, dass enantiomerenreine 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäure-Derivate eingesetzt werden, wäre zu erwarten, dass bei gleichen oder ähnlichen Reaktionsbedingungen wie bei der Hydrierung der Isochinolin-1-carbonsäure analoge Überlegungen Gültigkeit besitzen und zu großen Anteilen wieder nur bevorzugte Stereoisomere gebildet werden; in

genannten Fall sollte eine starke Bevorzugung eines einzigen Enantiomeren stattfinden, da bei dem Hydrierprozess unter analogen Bedingungen, die zur cis-Ringverknüpfung bei der Hydrierung der Isochinolin-1-carbonsäure führen, hier ebenso wieder nur Anlagerung der H-Atome von einer Seite erfolgen kann und somit analoge Produkte gebildet werden. Durch
5 geeignete 2D-NMR-Experimente, X-Ray-Verfahren wie etwa der Kokristallisation oder andere, sowie Vergleichsanalytik oder chemische Derivatisierung und geeignete Analytik oder chemische Derivatisierung, die zu bekannten und beschriebenen Isomeren führt, kann die Identität der Strukturen festgestellt werden.

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

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle
20 möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren. Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt d) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder
25 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 basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als
30 auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamid-sulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-,

Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

- Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an
- 5 mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
- 10 Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur selektiven Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität der Metalloproteinasen beteiligt sind. Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen
- 15 oder Bänderrissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels. Ferner eignen sich die Verbindungen der Formel I zur
- 20 Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen. Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Herzversagen und septischem Schock. Ebenso eignen sich die Verbindungen zur Prophylaxe von Myocard- und Cerebral-Infarkten.
- 25 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.

- Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch
- 30 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.

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
5 deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl,
10 Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

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

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach
20 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
25 Intervallen erfolgen.

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, in DMSO- D_6) bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (21 °C
30 bis 24 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen. Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Allgemeine Vorschrift 1: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure

Die Carbonsäure (6,45 mmol) wurde in 20 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und bei 0 °C mit 3 Äquivalenten einer 3N NaOH-Lösung (6,45 ml) versetzt. Nach 10 min tropfte man eine Lösung des Arylsulfonylchlorids (1,1 Äquivalente, 7,1 mmol) in 10 bis 15 ml DMF langsam zu, nach dem Erreichen der Raumtemperatur (RT) wird der Ansatz noch für maximal 12 Stunden (h) bei 5 Temperaturen zwischen 20 °C und 80 °C gerührt. Die genaue Zeit ergibt sich je nach erfolgtem Umsatz, der massenspektroskopisch festgestellt wurde. Danach wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Anschließend erfolgte wässrige Aufarbeitung (Ausschütteln mit 1N HCl und gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen der organischen Phase wie Essigester, Methylenchlorid oder Chloroform mit Magnesium- oder Natriumsulfat, danach Einengen). Das 10 Rohprodukt wurde entweder direkt weiter umgesetzt oder chromatographisch gereinigt.

Allgemeine Vorschrift 2: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure

Die Carbonsäure wurde in 0,5-2 molarer NaOH gelöst, eventuell unter Zugabe von 10-50 % Tetrahydrofuran (THF) oder DMF. Säurechlorid (1-1,2 Äquivalente, bevorzugt 1,1) wurde in THF 15 gelöst (Konzentration 0,05 bis 1 M) und langsam zugetropft. Am Autotitrator erfolgte automatisch Zugabe von 2 N NaOH bei RT zur pH-Konstanthaltung. Eingestellter pH-Wert: 8 bis 12, bevorzugt 9 bis 11. Nach Beendigung der Reaktion, erkennbar an keinem weiteren NaOH-Verbrauch, wurde das organische Co-Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, die wässrige Lösung oder Suspension mit Essigester versetzt und mit 1N HCl angesäuert. Nach 20 Abtrennung der organischen Phase und erneuter Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester wurden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder direkt weiter umgesetzt oder chromatographisch gereinigt.

25 Allgemeine Vorschrift 3: Sulfonamid aus Sulfonsäurechlorid und Carbonsäure.

Diese Vorschrift ist besonders geeignet zur Umsetzung von Biphenylethylsulfonsäurechlorid mit Iminocarbonsäuren (siehe Beispiel 6 und Beispiel 7) oder ähnlichen, hydrolyselabileren Sulfonsäurechloriden.

8 mmol der Iminosäure wurden in 30 ml Acetonitril gelöst oder suspendiert. Bei RT und unter 30 Inertgas (N₂) wurden 2,3 g (9 mmol) BSTFA (Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid) zugegeben und die Mischung für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zu dieser Lösung gab man 2,84 g (9 mmol) 4-Chlorbiphenylethansulfonylchlorid, gelöst in 30 ml Acetonitril und erhitzte unter Rückfluss-

bedingungen erneut für 3 h. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung gab man wässrige 1 N HCl zu, rührte für 1 h, entfernte das Lösemittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer und gab anschließend Essigsäureethylester oder Chloroform hinzu, trennte die organische Phase ab, extrahierte diese mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und engte unter verminderten Druck ein. Je nach Reinheit des Reaktionsproduktes konnte dieses direkt weiter umgesetzt werden oder musste vorher über Kieselgel chromatographiert werden.

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

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

15

Allgemeine Vorschrift 5: Herstellung der Hydroxamsäure über das korrespondierende Carbonsäurechlorid

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

Spezielle Vorschriften

4-Chloro-biphenylethansulfonylchlorid (Zwischenprodukt für Beispiel 7)

Schritt 1: 1-(2-Bromoethanon)-4-(4-chlorophenyl)-benzol

Zu einer gerührten Suspension von AlCl_3 (34,7 g, 0,26 mol) und Bromoacetyl bromid (25,2 g, 0,125 mol) in 400 mL CS_2 wurde 4-Chlorobiphenyl (23,6 g, 0,125 mol) portionsweise bei 0° C eingetragen und dann unter Rückfluss für 3 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend langsam auf Eis gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit wässriger NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Anschließend wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter verminderten Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wurde aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 24,2 g (62 % der Theorie).

Fp: 127 – 128 °C

¹H-NMR: (300 MHz) 5.0 (s, 2 H, CH_2); 7.5-8.1 (4 d, 8H, ar) MS: 311,1 (M+H)

Schritt 2: 4-Chlorbiphenylethanbromid

Zu einer gerührten Suspension von AlCl_3 (20,0 g, 0,15 mol) in Dichloromethan (500 mL) wurde tert-Butylamineboran (27,5 g, 0,31 mol) bei 0°C zugegeben. Nachdem die Mischung bei 0° C für 15 min gerührt wurde, wurde eine Lösung des Bromketons aus Schritt 1 (16,0 g, 50 mmol) in Dichloromethan (150 mL) zugegeben und bei 0 °C für weitere 4 h gerührt. Kalte verdünnte HCl (1N, 30 mL) wurde tropfenweise zugegeben, anschließend wurde mit Essigsäureethylester mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zuerst mit verdünnter HCl gewaschen, anschließend mit gesättigter Kochsalzlösung und eingedampft. Man erhielt eine ölige Verbindung, die über Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurde.

Ausbeute: 15 g (quantitativ). Fp: 142 °C

¹H-NMR: (300 MHz) 3.2; 3.78 (2 t, 4 H, CH_2); 7.4-7.7 (4 d, 8H, ar)

MS: 296,2 (M+H)

Schritt 3: Natriumsalz der 4-Chlorbiphenylethansulfonsäure

Die Verbindung aus Schritt 2 (14,8 g, 50 mmol) wurde in einer Mischung aus Ethanol und Wasser gelöst (1:1, 200 mL). Man gab Natriumsulfit (9.5 g, 75 mmol) und Tetrabutylammoniumjodid (1.8 g, 5 mmol) hinzu und erhitze die Mischung unter Rückfluss für 16 h. Anschließend wurde von einer kleinen Menge eines Feststoffes abdekantiert und das Volumen der Reaktions-mischung wurde durch teilweises Eindampfen unter verminderten Druck reduziert. Unter Kühlung kristallisierte das Produkt, das abfiltriert und aus MeOH/ H_2O umkristallisiert wurde. Anschließend wurde es unter verminderten Druck getrocknet.

Ausbeute: 13,9 g (94 % der Theorie).

¹H-NMR: (300 MHz) 2.6; 2.95 (2 m, 4 H, CH₂); 7.3-7.7 (4 d, 8H, ar)

Schritt 4: 4-Chlorobiphenylethansulfonylchlorid

Zu einer Suspension der Verbindung aus Schritt 3 (4,8 g, 15 mmol) in Phosphoroxychlorid (50 ml) wurde Phosphorpentachlorid (3.2 g, 15 mmol) zugegeben. Man erwärmte auf 60 °C für 6 h und goss die Mischung auf Eis, nachdem Methylenchlorid hinzugegeben wurde. Es wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und unter verminderten Druck eingedampft.

Ausbeute: 5 g (quantitativ) ¹H-NMR: (300 MHz) 2.9 (m, 4 H, CH₂); 7.3-7.7 (4 d, 8H, ar)

10

Trennung der Enantiomere von Herstellungsbeispiel 3 durch chirale

Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC):

Verwendete Säule: Chiralpak AD[®], 250 x 4.6 mm, 30 °C, Laufzeit: 30 min, Einspritzvolumen: 5 µl, Flussrate: 1 ml/min, Lösungsmittel MeOH/EtOH 1:1 isokratisch, Detektion bei 277 nm.

15 Isomer 1 (Beispiel 14): Laufzeit (RT) 6,33 min, 50,48 % and Isomer 2 (Beispiel 15): RT 14,65 min, 49,52 %.

Die Strukturbestimmung von Isomer 1 erfolgte durch 2-dimensionale-NMR-Spektroskopie. Die Methodik erlaubt nur die Bestimmung der relativen Stereochemie, d. h. die Stellung der Chiralitätszentren zueinander. Das heißt, daß bei Vorliegen nur eines einzigen Enantiomeren,

20 wie dies nach einer Enantimerentrennung zu erwarten ist, dieses entweder die angegebene oder aber spiegelbildliche absolute Stereochemie haben kann. Der letztendliche Strukturbeweis kann nur durch Röntgenstrukturanalysen durchgeführt werden. Dies wurde sowohl im Sinne einer Kokristallisation mit MMP-13 wie auch im Sinne ein Einkristall-

Strukturanalyse durchgeführt. Beide Methoden zeigten eindeutig, dass die angegebene

25 Stereochemie der tatsächlichen Stereochemie entspricht.

Chirale Trennungen der anderen Verbindungen, die ebensolche Enantiomerenmischungen repräsentieren, da ausgehend von den gleichen Decahydrosiochinolinderivaten hergestellt, können ebenfalls per chiraler HPLC durchgeführt werden".

30

Die Ergebnisse zeigt Tabelle 1:

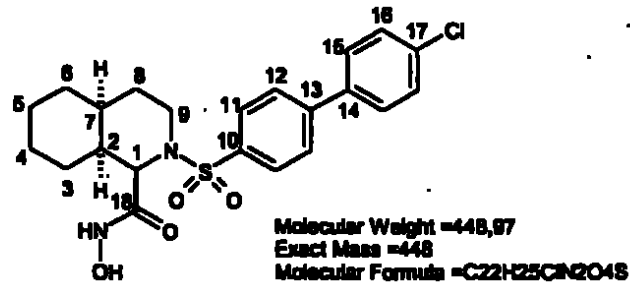


Tabelle 1 : Chemischer Shift von Isomer 1 bei 300 K.

	¹ H	¹³ C
1	4.12	55.15
2	1.93	35.68
3	1.67/1.41	26.37
4	1.19	21.03
5	1.48/1.16	24.26
6	1.86/1.12	26.06
7	1.52	32.00
8	1.55/1.45	28.88
9	3.75/3.53	38.95
10	-	138.99
11	7.81	127.29
12	7.87	127.26
13	-	142.45
14	-	137.19
15	7.78	128.81
16	7.57	129.05
17	-	133.42
18	-	166.96
18-NH	10.86	-
18-NOH	8.88	-

Herstellungsbeispiel 2: N-(4-Chlorbiphenylsulfonyl)-decahydroisochinolin-1-carbonsäure
Decahydroisochinolincarbonsäure wurde wie in US 5,430,023 beschrieben hergestellt und eingesetzt. Man löste oder suspendierte die erhaltene Iminosäure (2,0 g, 9,1 mmol) in THF (20ml) und stellte am Autotitrator einen pH-Wert von 10,5 mit 1 molarer Natronlauge ein.

5 Anschließend wurde 4-Chlorbiphenyl-sulfonylchlorid (2,745 g, 9,6 mmol, 1,05 eq.), gelöst in 10 ml THF, über einen Zeitraum von 2 Stunden unter pH-Konstanthaltung zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden konnte kein weiterer Natronlauge-Verbrauch mehr festgestellt werden. Per LC-MS wurde eine Reaktionskontrolle durchgeführt und bestätigte dies. Anschließend wurde die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH von 3 bis 4 eingestellt, mit 100 ml Ethylacetat
10 versetzt und ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch 2 Mal mit kleinen Portionen Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels verblieb ein öliges Rückstand, der im Ölpumpenvakuum fest wurde.

Ausbeute: 2,31 g (58 % der Theorie). Analytische Daten: siehe Tabelle 1.

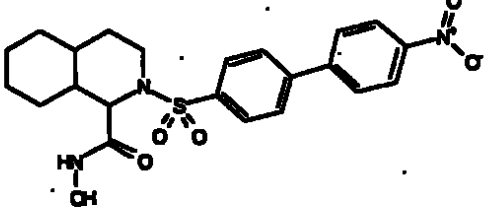
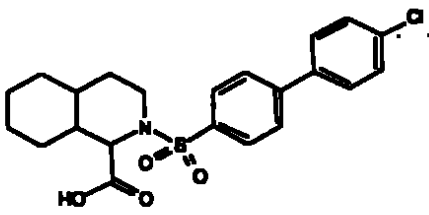
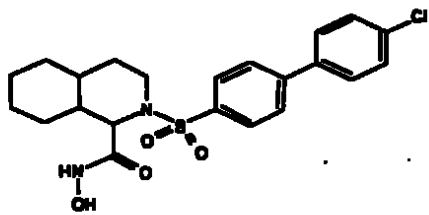
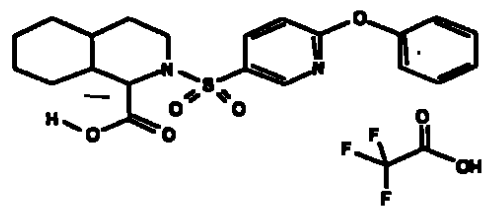
15

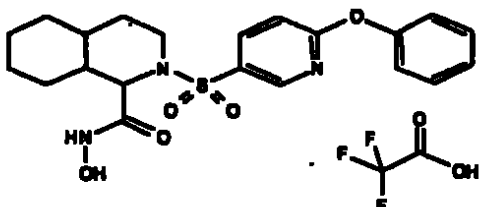
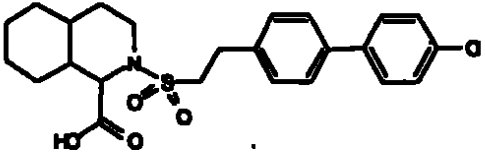
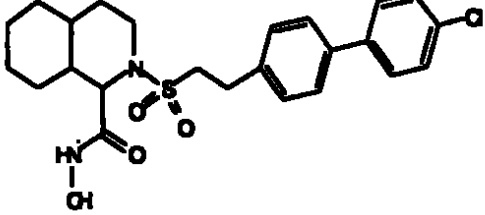
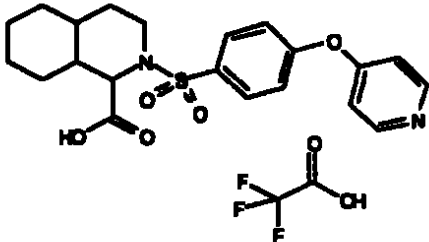
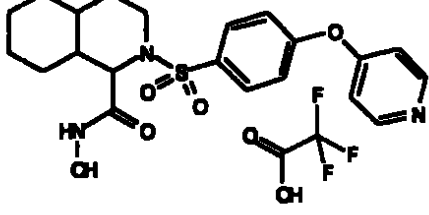
Herstellungsbeispiel 3: N-(4-Chlorbiphenylsulfonyl)-decahydroisochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid

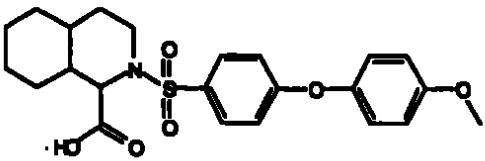
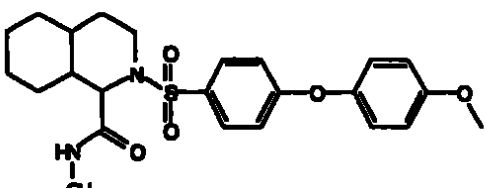
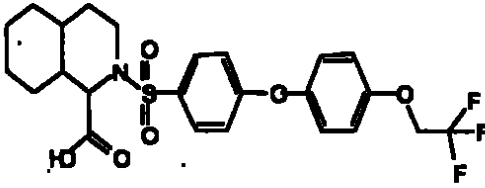
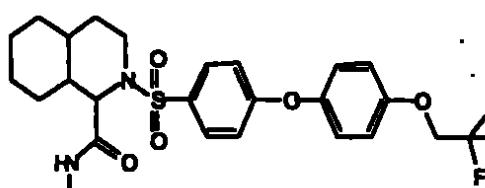
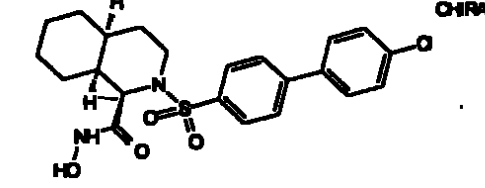
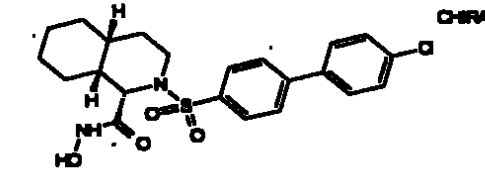
Die Carbonsäure aus Beispiel 2 (2,3 g, 5,3 mmol) wurde in 50 ml Chloroform gelöst. Anschließend wurde Oxalylchlorid (1,345 g, 10,6 mmol, 0,924 ml) innerhalb von 10 min
20 zugetropft und die erhaltene Reaktionsmischung für eine Stunde auf 45 °C erwärmt. Nach dieser Zeit wurde zur Reaktionskontrolle per HPLC-MS eine kleine Probe der Reaktionsmischung (0,1 ml) entnommen und mit 0,05 ml Benzylamin versetzt. Anschließend wurde das Lösemittel unter verminderten Druck abdestilliert und der erhaltene ölige Rückstand mit Toluol zur Entfernung von etwaigen Oxalylchlorid-Resten oder HCl geschleppt
25 und unter verminderten Druck 15 min belassen. Dann wurde wiederum in Chloroform (50 ml) aufgenommen und bei RT mit O-Trimethylsilylhydroxylamin (2,23 g, 21,2 mmol, 2,593 ml) versetzt. Nach 2 Stunden wurde das Lösemittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in einer kleinen Menge einer Mischung aus Acetonitril-Wasser-0,01 % Trifluoressigsäure zur direkten präparativen RP-HPLC gelöst. Produktfraktionen wurden
30 vereinigt, Acetonitril unter verminderten Druck entfernt und die verbleibende wässrige Phase gefriergetrocknet. Ausbeute: 749 mg (32 % der Theorie, daneben erhält man 36 mg eines weiteren Diastereomeren mit gleicher Molmasse). Nicht umgesetztes Säurechlorid konnte in Form der Carbonsäure reisoliert werden. Analytische Daten: siehe Tabelle 1.

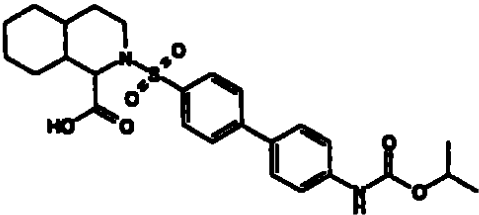
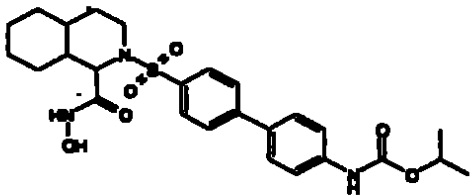
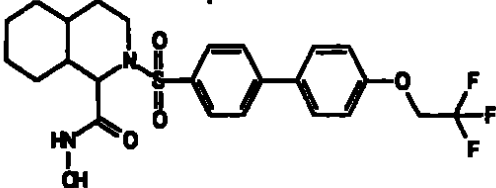
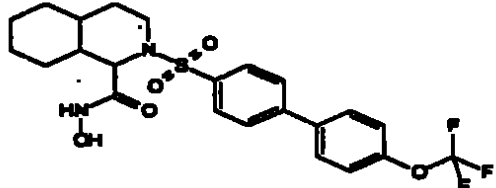
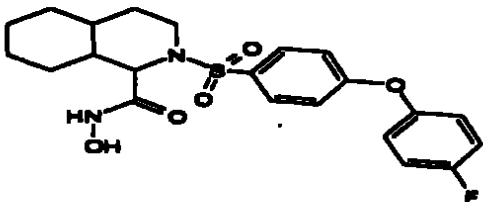
Die nachfolgenden Beispiele wurden analog zu den vorher genannten Vorschriften hergestellt.
Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

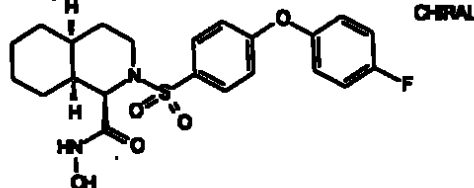
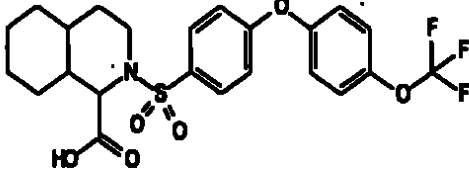
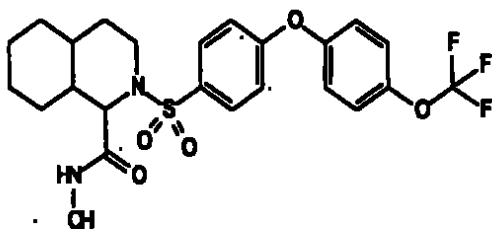
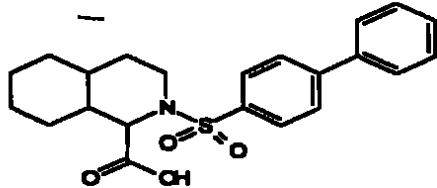
Tabelle 2:

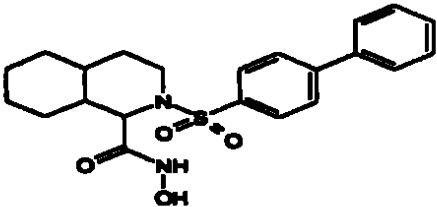
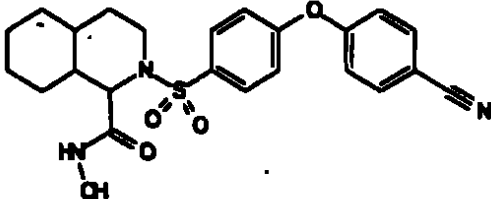
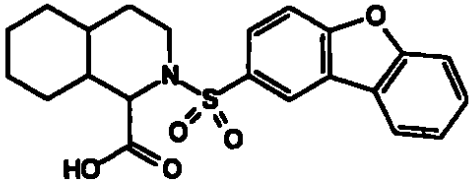
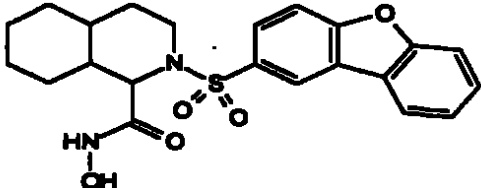
Bei- spiel	Struktur	Mol- gewicht	ES ⁺	¹ H-NMR
1		459,52	460,2 461,2	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5-3,9 (m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,88; 8,0; 8,07; 8,35 (4 d, 8 H); 10,9 (s, 1 H)
2		433,95	433,1 1	1,2-2,1 (4 m, 12 H); 3,4-3,6 (m, 2 H); 4,2 (d, 1 H); 7,60; 7,8; (2 d, 4 H); 7,9 (m, 4 H); 12,8 (s, 1 H)
3		448,97	449,1 5 451,1 0	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5-3,9 (m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,60; 7,7; 7,8; 7,9 (4 d, 8 H); 10,9 (s, 1 H)
4		530,52	415,1 6 (ES-)	

5		545,54	ES- 430,1 7	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,4-3,8 (2m, 2 H); 4,08 (d, 1 H); 7,2 (m, 4 H); 7,45 (m, 2 H); 8,1 (dd, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 10,8 (s, 1 H)
6		462,01	461,1 4	1,15-2,05 (4 m, 12 H); 2,9-3,5 (mm, etwa 6 H, überlappend mit Wasser); 3,85 (m, 1 H); 4,0 (d, 1 H); 7,48; 7,5; 7,61; 7,7 (4 d, 8 H)
7		477,03	477,7	1,15-2,05 (m m, 12 H); 2,9-3,5 (mm, etwa 6 H, überlappend mit Wasser); 4,85 (m, 1 H); 7,48; 7,5; 7,65; 7,72 (4 d, 8 H)
8		530,52	416,1 4	1,2-2,1 (4 m, 12 H); 2,9-4,3 (mm, etwa 3 H, überlappend mit Wasser); 7,3; 7,45; 7,95; 8,70 (4 m, 8 H); 12,8 (s, 1H)
9		545,54	431,1 5	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,55 (m, 1 H); 3,8 (m, 1 H); 4,1 (d, 1 H); 7,35; 7,45; 7,9; 8,70 (4 d, 8 H); 10,8 (s, 1H)

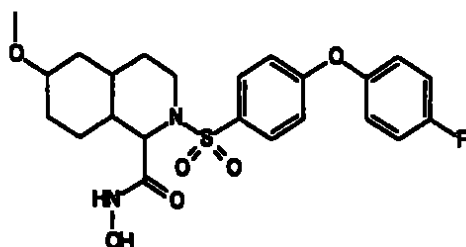
10		445,54	446,1 447,1	
11		460,55	461,2 462,2	1,1-1,95 (4m, 12 H); 3,45 (m, 1 H); 3,7 (m, 1 H); 3,8 (s, 2 H); 4,05 (d, 1 H); 7,0 (m, 4 H); 7,1 (m, 2 H); 7,7 (m, 2 H); 10,8 (s, 1 H).
12		513,54	514,1 5 515,2	
13		528,55	529,2 530,2	1,1-2,0 (4m, 12 H); 3,45 (m, 1 H); 3,7 (m, 1 H); 4,07 (d, 1 H); 7,0 (d, 2 H); 7,17 (s, 4 H); 7,7 (d, 2 H); 10,8 (s, 1 H).
14	Chemistry 16. 	448,9726	449.15,4 51.10	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5- 3,8 (2m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,55-7,9 (3 m, 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)
15	Chemistry 19 	448,9726	449.15,4 51.10	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5- 3,8 (2m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,55-7,9 (3 m, 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)

16	Chemistry 35 	500,6187	501,18	1,25 (d, 6 H); 1,2-1,7 (m, 11 H); 2,05 (m, 1 H); 3,44; 4,20; 4,90 (3 m, 3-4 H); 7,6; 7,7 (dd, 4 H); 7,87 (m, 4 H); 9,8 (s, 1 H); 12,8 (s, 1 H)
17	Chemistry 36 	515,6334	516,19	1,25 (d, 6 H); 1,1-1,95 (m, 12 H); 3,55; 3,75; 4,12; 4,91 (4 m, 4 H); 7,6-7,88 (2 dd, 8 H)
18	Chemistry 37 	512,5524	513,13	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,11; 4,83 (4 m, 5 H); 7,2 (d, 2 H); 7,8 (m, 6 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H).
19	Chemistry 38 	498,5253	450,08	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,15 (3 m, 3 H); 7,5 (d, 2 H); 7,9 (m, 6 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H).
20	Chemistry 39 	448,5174	449,24	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,10 (3 m, 3 H); 7,0-7,7 (4 m, 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H).

21	Chemistry 44 	448,5174	449,21	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,10 (3 m, 3 H); 7,0-7,7 (4 m, 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)
22	Chemistry 49 	499,51	500,18	1,2-1,7 (m, 11 H); 2,05 (m, 1 H); 3,5 (m, +/- 2 H); 4,2 (d, 1 H); 7,15- 7,80 (4 m ("d"), 8 H); 12,7 (s, 1 H)
23	Chemistry 48 	514,5247	515,21	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,10 (3 m, 3 H); 7,1-7,8 (4 m ("d"), 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)
24	Chemistry 53 	399,5129	400,24	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5- 3,8 (2 m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,4-8,0 (m, 9 H)

25	Chemistry 52 	414,5275	415,26	1,1-2,0 (4 m, 12 H); 3,5-3,8 (2 m, 2 H); 4,15 (d, 1 H); 7,4-8,0 (m, 9 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)
26	Chemistry 55 	455,5368	456,30	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,50; 3,75, 4,10 (3 m, 3 H); 7,2 (m, 4 H); 7,8-8,0 (dd, 4 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (s, 1 H)
27		413,4963	414,14	1,2-1,7 (m, 11 H); 2,05 (m, 1 H); 3,5 (m, +/- 2 H); 4,3 (d, 1 H); 7,5-7,9 (6 m, 7 H); 8,7 (s, 1 H)
28	Chemistry 57 	428,511	429,21	1,1-2,0 (m, 12 H); 3,60; 3,75, 4,10 (3 m, 3 H); 7,5-8,9 (7 m, 8 H); 10,9 (s, 1 H)

29	Chemistry 62	478,5438	479,22	1,0-1,95 (m) and 2,6-4,05 (m, together 14 H); 3,7 (s, 3 H); 6,7 - 7,8 (8 m, 8 H); 8,9 (s, 1 H); 10,9 (2 s, 1 H)
----	--------------	----------	--------	---



Pharmakologische Beispiele

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

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

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

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

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

20 Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

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

Der IC_{50} , d.h. die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt:

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie

5 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L $CaCl_2$ (pH=7,5).

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

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

10

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

Die beiden Enzyme -Stromelysin (MMP-3) und Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) - wurden dargestellt nach Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) Seiten 11231-11235). Zur Messung der

15 Enzymaktivität oder der Enzyminhibitorwirkung wurden 10 µl Enzymlösung mit 10 µl einer 3 %igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die gegebenenfalls den Enzyminhibitor enthielt, für 15 Minuten inkubiert. Nach Zugabe von 10 µl einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 1 mmol/l des Substrates enthielt, wurde die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (ex) / 393 nm(em)).

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

Die Pufferlösung enthielt 0,05 % Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/l Tris/HCl, 0,1 mol/l NaCl, 0,01 mol/l $CaCl_2$ und 0,1 mol/l Piperazin-N,N'-bis[2-ethan-sulfonsäure]

25 (pH=7,5).

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

30

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

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

2 Volumenanteile Proenzym wurden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wurde aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric

5 Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wurde dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

Zur Messung der Enzymaktivität wurden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3 %igen (v/v)

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

Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wurde nach Zugabe von 10 µL einer 3 %igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,075 mmol/L des Substrates enthielt, die

15 Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm(Emission)). Die Enzymaktivität wurde dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

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

20

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

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L

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

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

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

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

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

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

Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

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

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

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5). Die Enzymlösung enthielt 0,83 µg/mL der Enzymdomäne. Die Substratlösung enthielt 0,3 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

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

Dieses Protein wurde als inaktives Pro-Enzym von der Fa. Roche, Mannheim, erhalten (Katalog Nr. 1 758 896). Aktivierung des Proenzyms:

2 Volumenanteile Proenzym wurden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 4 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wurde aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wurde durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 5 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wurde dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 4,2 mU/mL verdünnt.

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

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

15 Die Inhibitorwirkung wurde als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

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

Der IC₅₀, dies ist die Inhibitorkonzentration, die für eine 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche ist, wurde grafisch durch Auftragen der prozentualen

20 Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

Die Pufferlösung enthielt 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5). Die Enzymlösung enthielt 4,2 mU/mL der Enzymdomäne. Die Substratlösung enthielt 0,15 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl- 25 Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

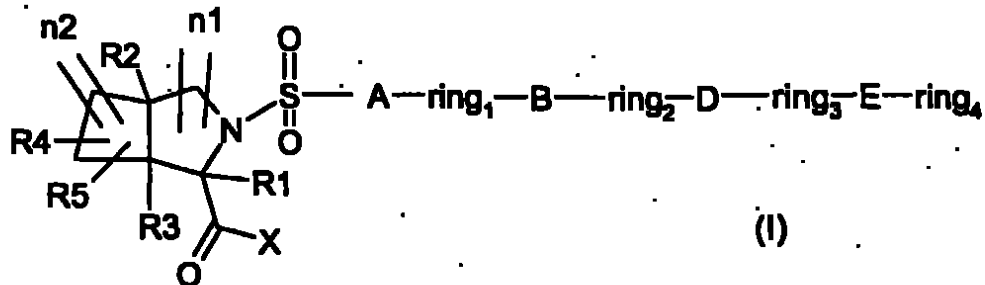
Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 3:

Beispiel	MMP-1 IC ₅₀ [nM]	MMP-2 IC ₅₀ [nM]	MMP-3 IC ₅₀ [nM]	MMP-8 IC ₅₀ [nM]	MMP-9 IC ₅₀ [nM]	MMP-13 IC ₅₀ [nM]
3	400	30	40	3	100	3
5	70	2	28	2,5	1,2	1,8
7	600	4	65	13	3	7
9	1000	20	160	22	12	21
11	220	2	25	2,5	2	1,5
13	180	2,6	30	4	2	2
14	400	2	25	2,2	3,5	2
15	6000	2300	10000	2000	4000	2300
19	2100	3	59	10	5	3
20	41	2	26	3	2	2
21	21	1,5	23	2,3	0,45	1,3
23	290	2	50	9	2	2,1
26	450	3	41	16	3	3

Patentansprüche

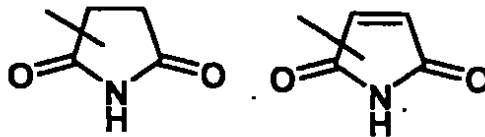
1. Verbindung der Formel I



- 5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
- A für $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -Alkylen steht,
- B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -
- 10 Alkylen oder den Rest $-\text{B1}-\text{B2}-\text{B3}-$ stehen, worin
- B1 für $-(\text{CH}_2)_n-$ steht, worin n die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,
- B3 für $-(\text{CH}_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,
- mit der Maßgabe, dass die Summe von n und m den Betrag Null, 1 oder 2 hat, und
- B2 für
- 15 1) $-\text{C}(\text{O})-$
- 2) $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -Alkenylen,
- 3) $-\text{S}(\text{O})_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 4) $-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- 5) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{Y})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie
- 20 oben definiert ist,
- 6) $-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 7) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 8) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 25 9) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 10) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,

- 11) $-O-C(O)-N(R6)-$,
 12) $-NH-C(O)-O-$,
 13) $-O-$,
 14) $-C(O)-O-$,
 5 15) $-O-C(O)-$,
 16) $-O-C(O)-O-$,
 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 10 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
 22) $-N(R6)-C(O)-CH_2-O-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 23) $-O-(CH_2)_n-O-$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
 24) $-O-(CH_2)_m-N(R6)-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben
 15 definiert ist,
 25) $-N(R6)-(CH_2)_m-O-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben
 definiert ist,
 26) $-N(R6)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 27) $-N=N-$,
 20 28) $-N(R6)-CH=N-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 29) $-N=CH-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet,
 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet, oder
 32) $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen, steht,
 25 ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) kovalente Bindung,
 2) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, oder
 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig
 30 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert ist, steht,
 ring4 für

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



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

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

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

17) $-SO_2-N(R_{12})-R_1$, worin R_{12} wie oben definiert ist und R_1 wie unten definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

n_1 für die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 steht,

5 n_2 für die ganze Zahl Null, 1, 2, 3 oder 4 steht, mit der Maßgabe, dass die Summe von n_1 und n_2 den Betrag 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 hat,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

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

3)1) Wasserstoffatom,

3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist, oder

3)3) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet,

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

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

20 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1,

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

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

25 B_3 für $-(CH_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

B_2 für

1) $-C(O)-$

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

30 3) $-S(O)_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

- 5) $-N(R6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 6) $-C(Y)-N(R6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 5 7) $-N(R6)-SO_2-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 8) $-SO_2-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 9) $-N(R6)-SO_2-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 10) $-N(R6)-C(Y)-N(R6)-$, worin Y Sauerstoffatom oder Schwefelatom bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 10 11) $-O-C(O)-N(R6)-$,
- 12) $-NH-C(O)-O-$,
- 13) $-O-$,
- 14) $-C(O)-O-$,
- 15) $-O-C(O)-$,
- 15 16) $-O-C(O)-O-$,
- 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
- 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
- 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
- 20 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
- 22) $-N(R6)-C(O)-CH_2-O-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 23) $-O-(CH_2)_n-O-$, worin n die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet, oder
- 24) $-O-(CH_2)_m-N(R6)-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 25 25) $-N(R6)-(CH_2)_m-O-$, worin m die ganze Zahl 2 oder 3 bedeutet und R6 wie oben definiert ist,
- 26) $-N(R6)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 27) $-N=N-$,
- 28) $-N(R6)-CH=N-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 30 29) $-N=CH-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist,
- 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet,

- 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, worin R6 wie oben definiert ist und R7 $-NH-R6$ bedeutet, oder
 32) $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen, steht,

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

- 1) kovalente Bindung,
- 2) Phenyl oder Naphthyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder
- 3) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puriny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und unsubstituiert

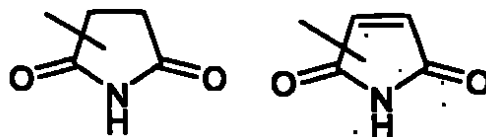
oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,

ring4 für

- 1) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ein Rest aus der Reihe Phenyl, Naphthyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind,
- 2) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazolinyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidinyl, Pteridinyl, Puriny, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Prydoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl ist und unsubstituiert

oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch G substituiert sind, oder

3) für einen der folgenden Reste



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

G für 1) Wasserstoffatom,

2) Halogen,

3) =O,

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

5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

6) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,

7) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}

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

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

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

9) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}

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

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

- 10) -C(S)-NH-R11, worin R11 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 11) -O-R12, worin R12
- a) Wasserstoffatom,
- b) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind,
- c) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- e) -C(O)-O-R13, worin R13
- e)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
- e)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, bedeutet,
- f) -C(S)-O-R13, worin R13 wie oben definiert ist,
- g) -C(O)-NH-R14, worin R14
- g)1) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -(C₂-C₆)-Alkynyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
- g)2) -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het-Ring bedeutet, wobei Aryl und Het-Ring wie oben definiert sind, oder
- h) -C(S)-NH-R14, worin R14 wie oben definiert ist, bedeutet,
- 12) -C(O)-R10, worin R10 wie oben definiert ist,
- 13) -S(O)_p-R12, worin R12 wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen Null, 1 oder 2 bedeutet,
- 14) -NO₂,
- 15) -CN,
- 16) -N(R15)-R12, worin R15

16)1) Wasserstoffatom,

16)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

16)3) $-SO_2-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring substituiert ist, bedeutet und R12 wie oben definiert ist,

17) $-SO_2-N(R_{12})-R_1$, worin R12 wie oben definiert ist und R1 wie unten definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

n1 für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

n2 für die ganze Zahl 2 oder 3 steht,

R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

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

3)1) Wasserstoffatom,

3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-(C_2-C_6)$ -Alkynyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring oder ein- bis fünffach durch Fluor, substituiert ist, oder

3)3) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het-Ring bedeutet,

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

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

25 3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

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

Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

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

30 B3 für $-(CH_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

B2 für

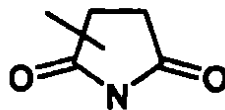
- 1) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen,
- 2) Ethenylen,
- 3) Ethinylen,
- 5 4) $-C(O)-$
- 5) $-N(R_6)-C(O)-$, worin R_6 Wasserstoffatom, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- 6) $-C(O)-N(R_6)-$, worin R_6 wie oben definiert ist,
- 7) $-O-$ oder
- 8) $-S-$,

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

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

ring4 für

- 1) Phenyl oder Naphthyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander 20 ein-, oder zweifach durch G substituiert ist,
- 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, 2'-Methylbiphenyl-2-ol, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G 25 substituiert ist, oder
- 3) für den folgenden Rest



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

- 30 G für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) Br, Cl oder F,

- 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, oder zweifach durch F, Phenyl, $-C_3$ -Cycloalkyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 4) Phenyl,
- 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, worin R_{11}
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 8) $-O-R_{12}$, worin R_{12}
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, worin R_{13}
- e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
- e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, worin R_{13} wie oben definiert ist, oder
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, worin R_{14}

g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder

g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,

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

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

11) $-NO_2$,

12) $-CN$ oder

13) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}

13)1) Wasserstoffatom oder

13)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

n_1 für die ganze Zahl 1 oder 2 steht,

n_2 für die ganze Zahl 2 oder 3 steht,

R_1 , R_2 und R_3 jeweils für Wasserstoffatom stehen,

R_4 und R_5 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) Methyl,

3) Ethyl oder

4) $-OH$ stehen.

4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei

A für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

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

B_3 für $-(CH_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

B_2 für

1) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen,

2) Ethenylen oder

3) Ethinylen,

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

1) kovalente Bindung stehen,

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

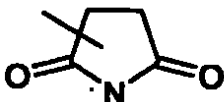
3) Het-Ring stehen, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Dihydrofuranyl, Furanyl, Morpholiny, Piperaziny, Piperidiny, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyrroly, Thiazoly oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert sind,

ring4 für

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

2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dihydrofuranyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Furanyl, 2'-Methylbiphenyl-2-ol, Morpholiny, Piperaziny, Piperidiny, Pyridiny, Pyrimidiny, Pyridothiophenyl, Pyrroly, Pyrrolidiny, Thiazoly oder Thiophenyl bedeutet und bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder

3) für den folgenden Rest



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

G für 1) Wasserstoffatom,

2) Br, Cl oder F,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, $-C_3$ -Cycloalkyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,

4) Phenyl,

5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,

6) $-C(O)-O-R_{10}$, worin R_{10}

- 5
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 7) $-C(O)-NH-R11$, worin R11
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- 10 b) Phenyl oder Naphthyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 8) $-O-R12$, worin R12
- a) Wasserstoffatom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
- 15 dreifach durch Halogen, Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- c) Phenyl,
- d) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- e) $-C(O)-O-R13$, worin R13
- 20 e)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl, Naphthyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
- e)2) Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 25 f) $-C(S)-O-R13$, worin R13 wie oben definiert ist, oder
- g) $-C(O)-NH-R14$, worin R14
- g)1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Phenyl oder Het-Ring substituiert ist, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, oder
- 30 g)2) Phenyl oder Het-Ring bedeutet, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,

- 9) $-C(O)-R_{10}$, worin R_{10} wie oben definiert ist,
 10) $-S(O)_p-R_{12}$, worin R_{12} wie oben definiert ist und p die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeutet,
 11) $-NO_2$,
 12) $-CN$ oder
 13) $-N(R_{15})-R_{12}$, worin R_{15}
 13)1) Wasserstoffatom oder
 13)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R_{12} wie oben definiert ist, steht,

X für $-OH$ oder $-NH-OH$ steht,

n_1 für die ganze Zahl 2 steht,

n_2 für die ganze Zahl 3 steht,

R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 jeweils für Wasserstoffatom stehen.

5. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei

A für eine kovalente Bindung oder $-CH_2-CH_2-$ steht,

B, D und E gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für $-(C_0-C_4)$ -Alkylen oder den Rest $-B_1-B_2-B_3-$ stehen, worin

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

B_3 für $-(CH_2)_m-$ steht, worin m die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet,

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

B_2 für

- 1) $-C(O)-$
 2) $-(C_2-C_4)$ -Alkinylen,
 3) $-\overline{S}(O)_o-$, wobei o die ganzen Zahlen Null oder 1 bedeutet,

4) $-N(R_6)-C(Y)-$, worin Y Sauerstoffatom und R_6 Wasserstoffatom bedeutet,

5) $-C(Y)-N(R_6)-$, worin Y Sauerstoffatom und R_6 Wasserstoffatom bedeutet, oder

6) $-O-$ steht

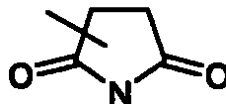
ring1, ring2 oder ring3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

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

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

ring4 für

- 5 1) Phenyl steht und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist,
- 2) Het-Ring steht, worin der Het-Ring ein Rest aus der Reihe Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Furanyl, 2'-Methyl-biphenyl-2-ol, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridothiophenyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, 10 Thiazolyl oder Thiophenyl bedeutet und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch G substituiert ist, oder
- 3) für den folgenden Rest



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

- 15 G für 1) Wasserstoffatom,
- 2) Br, Cl oder F,
- 3) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Br, Cl, F, -C₃-Cycloalkyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 20 4) Phenyl,
- 5) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist,
- 6) -C(O)-O-R₁₀, worin R₁₀
- a) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Cyclopropyl, Phenyl oder Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, substituiert ist,
- 25 b) Phenyl, oder
- c) Het-Ring, wobei Het-Ring wie oben definiert ist, bedeutet,
- 7) -C(O)-NH-R₁₁, worin R₁₁

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

- 13)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet und R12 wie oben definiert ist, steht,
 X für $-NH-OH$ steht,
 n1 für die ganze Zahl 2 steht,
 n2 für die ganze Zahl 3 steht, und
 5 R1, R2, R3, R4 und R5 jeweils für Wasserstoffatom stehen.
6. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei es eine Verbindung aus der Reihe
- 10 2-(4'-Nitro-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,
 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-(4'-Chlor-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,
 2-(6-Phenoxy-pyridin-3-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure; Trifluoracetat,
 2-(6-Phenoxy-pyridin-3-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid;
 Trifluoracetat,
- 15 2-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethanesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-[2-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-ethanesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-
 carboxamid,
 2-[4-(Pyridin-4-yloxy)-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure;
 Trifluoracetat,
- 20 2-[4-(Pyridin-4-yloxy)-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid;
 Trifluoracetat,
 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-[4-(4-Methoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-(N-hydroxy)-
 carboxamid,
- 25 2-{4-[4-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-phenoxy]-benzensulfonyl}-decahydro-isochinolin-1-
 carbonsäure, 2-{4-[4-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-phenoxy]-benzensulfonyl}-decahydro-
 isochinolin-1-(N-hydroxy)-carboxamid,
 2-[4'-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-sulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,
 2-(4'-Isopropoxycarbonylamino-biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-
 30 carbonsäure,
 [4'-(1-Hydroxycarbamoyl-octahydro-isochinolin-2-sulfonyl)-biphenyl-4-yl]-carboxamid
 isopropyl ester,

2-[4'-(2,2,2-Trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-sulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

2-[4'-Trifluormethoxy-biphenyl-4-sulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

5 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

2-[4-(4-Trifluormethoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

10 2-[4-(4-Trifluormethoxy-phenoxy)-benzenesulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,

2-(Biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

2-(Biphenyl-4-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,

2-[4-(4-Cyan-phenoxy)-benzensulfonyl]-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid,

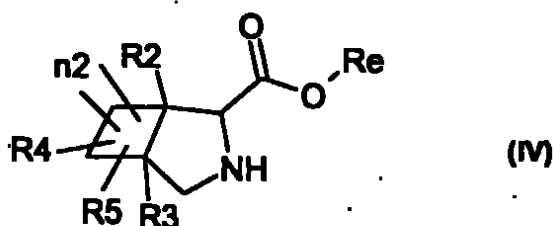
15 2-(Dibenzofuran-2-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure,

2-(Dibenzofuran-2-sulfonyl)-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid oder

2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-benzenesulfonyl]-6-methoxy-decahydro-isochinolin-1-carbonsäure hydroxyamid, sowie alle ihre isomeren Formen ist.

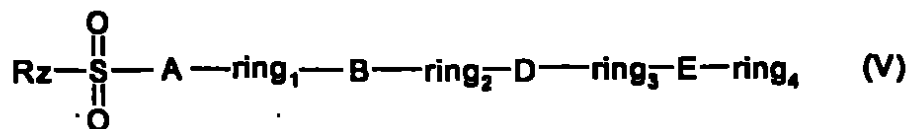
20 7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel IV,



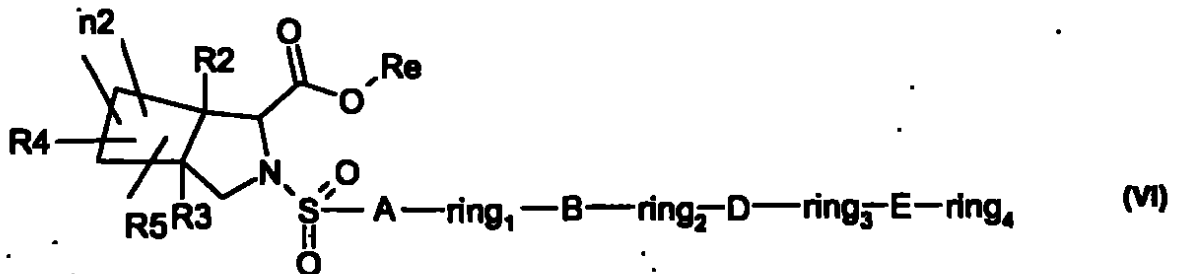
worin Re ein Wasserstoffatom oder eine Ester-Schutzgruppe darstellt,

25 mit einer Verbindung der Formel V,



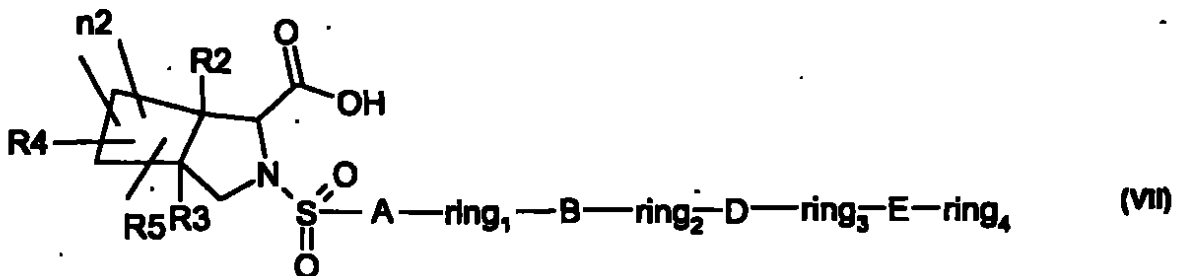
worin A, B, D, E und ring1, ring2, ring3, ring4 wie in Formel I definiert sind, und worin Rz Chloratom, Imidazolyl oder OH bedeutet,

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



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

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



und anschließend diese in die erfindungsgemäße Hydroxamsäure, worin X = NH-OH ist, der Formel I umwandelt, oder

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

erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

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

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

9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenkruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen, Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels, zur Behandlung der Ulceration, Atherosklerose und Stenosen, Behandlung von Entzündungen, Krebserkrankungen, Tumormetastasenbildung, Kachexie, Anorexie, Herzversagen und septischem Schock oder Prophylaxe von Myocard- und Cerebral-Infarkten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D217/24 C07D217/26 A61K31/47 A61P19/10

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 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/18194 A (BARTNIK ECKART ; HAASE BURKHARD (DE); HOECHST AG (DE); SCHUDOK MANFRED) 22 May 1997 (1997-05-22) cited in the application page 1, paragraph 4 Seite 1, Formel (I) Seite 4, Partialstruktur (IX) page 17, paragraph 4 - page 18, paragraph 1 examples	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2005

Date of mailing of the international search report

14/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5016 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010248

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9718194	A	22-05-1997	DE 19542189 A1	15-05-1997
			DE 19612298 A1	02-10-1997
			AT 213232 T	15-02-2002
			AU 707707 B2	15-07-1999
			AU 7562496 A	05-06-1997
			BR 9611479 A	13-07-1999
			CA 2237590 A1	22-05-1997
			CN 1202156 A ,B	16-12-1998
			CZ 9801453 A3	12-08-1998
			DE 59608740 D1	21-03-2002
			DK 861236 T3	21-05-2002
			WO 9718194 A1	22-05-1997
			EP 0861236 A1	02-09-1998
			ES 2170884 T3	16-08-2002
			HU 9903405 A2	28-04-2000
			JP 2000500145 T	11-01-2000
			PL 326702 A1	26-10-1998
			PT 861236 T	31-07-2002
			RU 2164914 C2	10-04-2001
			TR 9800849 T2	21-07-1998
			US 6207672 B1	27-03-2001
			US 2003176432 A1	18-09-2003
			US 2001011134 A1	02-08-2001

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D217/24 C07D217/26 A61K31/47 A61P19/10

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETEResearchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97/18194 A (BARTNIK ECKART ; HAASE BURKHARD (DE); HOECHST AG (DE); SCHUDOK MANFRED) 22. Mai 1997 (1997-05-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 4 Seite 1, Formel (I) Seite 4, Partialstruktur (IX) Seite 17, Absatz 4 - Seite 18, Absatz 1 Beispiele	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* 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 in Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt 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 beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Januar 2005

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

14/01/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2004/010248

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9718194	A	22-05-1997	DE	19542189 A1	15-05-1997
			DE	19612298 A1	02-10-1997
			AT	213232 T	15-02-2002
			AU	707707 B2	15-07-1999
			AU	7562496 A	05-06-1997
			BR	9611479 A	13-07-1999
			CA	2237590 A1	22-05-1997
			CN	1202156 A , B	16-12-1998
			CZ	9801453 A3	12-08-1998
			DE	59608740 D1	21-03-2002
			DK	861236 T3	21-05-2002
			WO	9718194 A1	22-05-1997
			EP	0861236 A1	02-09-1998
			ES	2170884 T3	16-08-2002
			HU	9903405 A2	28-04-2000
			JP	2000500145 T	11-01-2000
			PL	326702 A1	26-10-1998
			PT	861236 T	31-07-2002
			RU	2164914 C2	10-04-2001
			TR	9800849 T2	21-07-1998
			US	6207672 B1	27-03-2001
			US	2003176432 A1	18-09-2003
			US	2001011134 A1	02-08-2001

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**

Oficina Internacional

OMPI

(43) **Fecha de Publicación Internacional**

7 de abril de 2005 (7.04.2005)

PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**

WO 2005/030728 A1

(51) **Clasificación Internacional de Patentes⁷:**

C07D 217/24

(21) **Número de Solicitud Internacional:**

PCT/EP2004/010248

(22) **Fecha de Presentación Internacional:**

14 Septiembre 2004 (14.09.2004)

(25) **Idioma de Presentación:**

Alemán

(26) **Idioma de Publicación:**

Alemán

(30) **Datos de Prioridad:**

103 44 936.1

27 Septiembre 2003 (27.09.2003) DE

(71) **Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (Alemania/Alemania); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.**

(72) **Inventores: y**

(75) **Inventores/Solicitantes (sólo US): SCHUDOK Manfred (DE/DE); Eberlestrasse 28, 65817 Eppstein/Ts. (Alemania), MATTER Hans (DE/DE); Felbergring 37, 63505 Langenselbold (Alemania), HOFMEISTER Armin (DE/DE); Pfaugasse 16, 55276 OPPENHEIM (Alemania).**

(81) **Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**

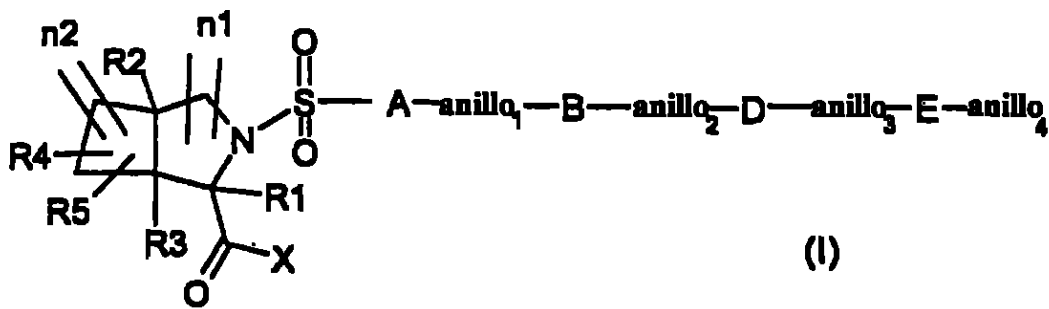
(84) **Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) Título: DERIVADOS DE IMINOÁCIDOS BICÍCLICOS UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS DE MATRIZ.

Resumen : La invención se refiere a compuestos de fórmula I



que son adecuados para producir medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades cuya evolución incluye un aumento de la actividad de metaloproteinasas de matriz. Enfermedades que pertenecen a las mismas son enfermedades degenerativas de las articulaciones, por ejemplo osteoartrosis, espondilosis y condrolisis después de una lesión de las articulaciones o de un período largo de inmovilización de las articulaciones, a continuación de heridas del menisco o heridas en la rótula o roturas de ligamentos, o una enfermedad del tejido conjuntivo como colagenosis, enfermedades periodontales, perturbaciones en la curación de heridas o una enfermedad crónica del aparato locomotor como artritis inflamatoria aguda o crónica, inmunológicamente determinada o determinada por el metabolismo, artropatía, mialgias o perturbaciones del metabolismo óseo o una ulceración, aterosclerosis o estenosis o una enfermedad inflamatoria o enfermedad cancerígena, formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia o choque séptico.

Derivados de iminoácidos bicíclicos como inhibidores de metaloproteinasas de matriz

La invención se refiere a nuevos derivados de iminoácidos bicíclicos saturados como, en particular, ácido decahidroisoquinolino-1-carboxílico, a métodos para prepararlos y a su uso como productos farmacéuticos.

En enfermedades como la osteoartritis y el reumatismo, tiene lugar la destrucción de las articulaciones, y esta destrucción está provocada, en particular, por la descomposición proteolítica del colágeno debido a las colagenasas. Las colagenasas pertenecen a la superfamilia de las metaloproteinasas (MP) o metaloproteinasas de matriz (MMP). Las MMP forman un grupo de enzimas dependientes de Zn que están involucradas en la descomposición biológica de la matriz extracelular (D. Yip et al. en *Investigational New Drugs* 17 (1999), 387-399 y Michaelides et al. en *Current Pharmaceutical Design* 5 (1999) 787-819). Estas MMP son capaces, en particular, de descomponer el colágeno fibrilar y no fibrilar y también los proteoglicanos, los cuales son ambos importantes constituyentes de la matriz. Las MMP están involucradas en procedimientos de curación de heridas, invasión de tumores y migración por metástasis y también en angiogénesis, esclerosis múltiple y fallo cardíaco (Michaelides, páginas 788; véase lo que antecede). En particular, desempeñan una función importante en la descomposición de la matriz de las articulaciones en la artrosis y artritis, ya sean osteoartrosis, osteoartritis o artritis reumatoide.

La actividad de las MMP es esencial además para muchos procedimientos que desempeñan una función en la formación de la placa aterosclerótica, como la infiltración de células inflamatorias y la migración de células de músculos lisos, así como en la proliferación y angiogénesis (S.J. George, *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2000), 9(5), 993-1007). Además de ello, la degradación de la matriz por MMP puede provocar cualquier situación desde inestabilidades hasta rupturas de placa, y estos estados son capaces de dar lugar a los síntomas clínicos de la aterosclerosis, angina pectoris inestable, infarto de miocardio o apoplejía (E.J.M. Creemers et al., *Circulation Res.* 89, 201-210 (2001)). En todos los casos, la familia de MMP en su conjunto es capaz de descomponer todos los componentes de la matriz extracelular de los vasos sanguíneos; por lo tanto, en los vasos sanguíneos normales, su actividad está sometida en un

grado muy elevado a mecanismos reguladores. El aumento en la actividad de MMP durante la formación de placas e inestabilidad de placas está provocado por un aumento en la transcripción génica estimulada por citoquinas y estimulada por el factor de crecimiento, un aumento en la activación zimogénica y un
5 desequilibrio en la relación MMP/TIMP (inhibidores de tejidos de metaloproteasas). Por lo tanto, parece probable que una inhibición de MMP o la recuperación del equilibrio de MMP-TIMP sería útil para el tratamiento de enfermedades ateroscleróticas. Análogamente, esta resultando cada vez más claro que un aumento en la actividad de MMP es al menos parcialmente responsable de
10 otras enfermedades cardiovasculares además de la aterosclerosis como la restenosis, cardiomiopatía dilatada y el infarto de miocardio previamente mencionado. Se ha mostrado que la administración de inhibidores sintéticos a modelos de animales experimentales de estas enfermedades es capaz de conseguir mejoras considerables, por ejemplo, con respecto a la formación de lesiones
15 ateroscleróticas, formación de neointima, remodelación del ventrículo izquierdo, malfunción del rendimiento de bombeo o curación del infarto. En diversos estudios preclínicos usando inhibidores de MMP, los análisis detallados de tejidos indicaron una reducción en el deterioro de colágeno, una mejora en la remodelación de la matriz extracelular y una mejora en la estructura y funcionamiento
20 del músculo cardíaco y vasos sanguíneos. Entre estos procedimientos, los procedimientos de remodelación de matriz y las fibrosis reguladas por MMP, en particular, son considerados como componentes importantes en el progreso de las enfermedades cardíacas (infarto) (Drugs 61, 1239-1252 (2001)).

Bajo condiciones fisiológicas, las MMP escinden las proteínas de la matriz como el colágeno, laminina, proteoglicanos, elastina o gelatina y también
25 tratan (es decir, activan o inactivan), por medio de escisiones, un gran número de otras proteínas y enzimas, lo que significa que desempeñan una función importante en todo el cuerpo, y esta función es particularmente significativa en el tejido conectivo y los huesos.

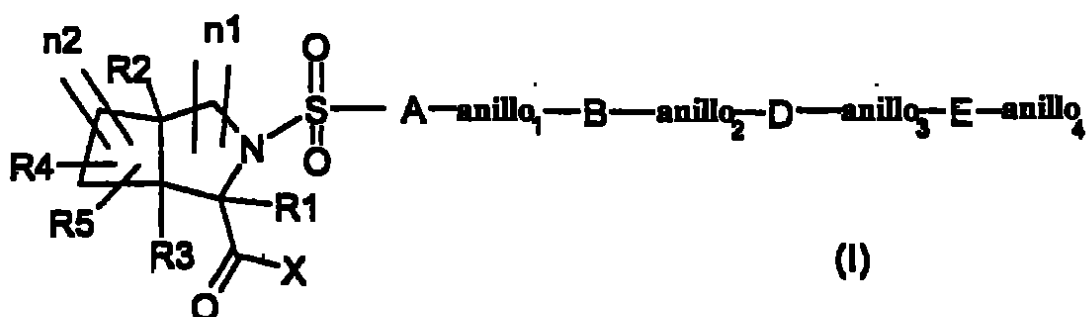
30 Es conocido un gran número de diferentes inhibidores de MMP (documentos EP 0.606.046, WO 94/28889; WO 96/27583, véanse revistas como Current Medicinal Chemistry 8, 425-74 (2001) también). Siguiendo los primeros estudios clínicos en seres humanos, se ha encontrado ahora que las MMP dan lugar a efectos secundarios. Los efectos secundarios que deben ser menciona-

dos son dolor musculoesquelético o antralgias. La técnica anterior deja claro que es de esperar que más inhibidores selectivos sean capaces de reducir estos efectos secundarios (Yip, página 387, véase lo que antecede). La especificidad hacia las MMP-1 debe ser particularmente destacada a este respecto ya que estos efectos secundarios no deseados aparecen evidentemente hasta un

10 Una desventaja de los inhibidores de MMP conocidos, por lo tanto, es que frecuentemente carecen de especificidad. La mayoría de los inhibidores de MMP inhiben muchas MMP simultáneamente porque los dominios catalíticos de las MMP poseen estructuras similares. Como consecuencia, los inhibidores afectan también de forma no deseable a las enzimas que tienen una función vital (Massova I, et al., The FASEB Journal (1998) 12, 1075-1095).

15 En un esfuerzo por encontrar compuestos eficaces para tratar enfermedades de los tejidos conectivos, se ha encontrado ahora que los derivados que son empleados de acuerdo con la invención son potentes inhibidores de las metaloproteinasas de matriz MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 y MMP-13 aunque tienen solamente un efecto inhibitor débil sobre MMP-1.

Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I



20 y/o a todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o a las mezclas de estas formas en cualquier relación y/o a una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la cual

A es alquileo (C_0-C_4),

25 B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquileo (C_0-C_4) o el radical -B1-B2-B3- en el cual

B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero 1 ó 2,

B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

con la condición de que la suma de n y m asciende a cero, 1 ó 2, y B2 es

- 1) -C(O)-,
- 2) alquencileno (C₂-C₄),
- 3) -S(O)_o-, en el que o es el número entero cero, 1 ó 2,
- 4) -N(R6)-, en el que R6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,
- 5) -N(R6)-C(Y)-, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 6) -C(Y)-N(R6)-, en la que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 7) -N(R6)-SO₂-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 8) -SO₂-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 9) -N(R6)-SO₂-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 10) -N(R6)-C(Y)-N(R6)-, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 11) -O-C(O)-N(R6)-,
- 12) -NH-C(O)-O-,
- 13) -O-,
- 14) -C(O)-O-,
- 15) -O-C(O)-,
- 16) -O-C(O)-O-,
- 17) -O-CH₂-C(O)-,
- 18) -O-CH₂-C(O)-O-,
- 19) -O-CH₂-C(O)-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 20) -C(O)-CH₂-O-,
- 21) -O-C(O)-CH₂-O-,
- 22) -N(R6)-C(O)-CH₂-O-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 23) -O-(CH₂)_n-O-, en el que n es el número entero 2 ó 3, o
- 24) -O-(CH₂)_m-N(R6)-, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 25) -N(R6)-(CH₂)_m-O-, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 26) -N(R6)-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 27) -N=N-,
- 28) -N(R6)-CH=N-, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 29) -N=CH-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,

30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$,

31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$, o

5 32) alquinileno (C_2-C_8),

y anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

1) un enlace covalente,

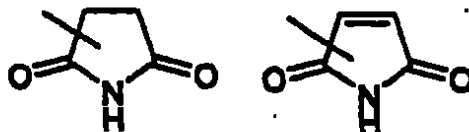
10 2) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G, o

3) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G, el anillo4 es

15 1) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G,

2) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G, o

3) es uno de los siguientes radicales



20

y estos radicales están sin sustituir o sustituidos una vez con G, G es

1) un átomo de hidrógeno,

2) halógeno,

25 3) $=O$,

4) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,

5) arilo (C_6-C_{14}),

30 6) un anillo Het,

7) $-C(O)-O-R10$, en el que R10 es

a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o

b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,

5 8) -C(S)-O-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,

9) -C(O)-NH-R11, en el que R11 es

a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}), o un anillo Het, o

b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,

10 10) -C(S)-NHR11, en el que R11 es como se definió anteriormente,

11) -O-R12, en el que R12 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces, con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,

15

c) arilo (C_6-C_{14}),

d) un anillo Het,

e) -C(O)-O-R13, en el R13 es

20

e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o

e)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,

f) -C(S)-O-R13, en el que R13 es como se definió anteriormente,

g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es

25

g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o

g)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o

h) -C(S)-NH-R14, en el que R14 es como se definió anteriormen-

30

te,

12) -C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,

13) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero, 1 ó 2,

14) -NO₂,

- 15) -CN, o
- 16) -N(R15)-R12, en el que R15 es
 - 16)1) un átomo de hidrógeno,
 - 16)2) alquilo (C₁-C₆), o
 - 5 16)3) -SO₂-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het, y R12 es como se definió anteriormente, o
 - 17) -SO₂-N(R12)-R1, en el que R12 es como se definió anteriormente y R1 es como se define con posterioridad,
- 10 X es -OH o -NH-OH,
 - n1 es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
 - n2 es el número entero cero, 1, 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de n1 y n2 asciende a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,
 - R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o diferentes y son, independientemente
 - 15 unos de otros,
 - 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,
 - 20 3) -C(O)-O-R8, en el que R8 es
 - 3)1) un átomo de hidrógeno,
 - 3)2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het, o está sustituido una a cinco veces con flúor, o
 - 25 3)3) arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,
 - 4) -O-R8, en el que R8 tiene el significado anteriormente mencionado, o
 - 5) cicloalquilo (C₃-C₆).
 - La invención se refiere también al compuesto de fórmula I en el cual A es alquileno (C₀-C₄),
 - 30 B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquileno (C₀-C₄) o el radical -B1-B2-B3- en el cual
 - B1 es -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,
 - B3 es -(CH₂)_m-, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,
 - con la condición de que la suma de n y m asciende a cero, 1 ó 2, y B2 es

- 1) $-\text{C}(\text{O})-$,
- 2) alquenileno ($\text{C}_2\text{-C}_4$),
- 3) $-\text{S}(\text{O})_o-$, el que o es el número entero cero, 1 ó 2,
- 4) $-\text{N}(\text{R6})-$, en el que R6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,
- 5) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{Y})-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 6) $-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 7) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 8) $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 9) $-\text{N}(\text{R6})-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R6})-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 10) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{Y})-\text{N}(\text{R6})-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 11) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R6})-$,
- 12) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 13) $-\text{O}-$,
- 14) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 15) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- 16) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 17) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,
- 18) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- 19) $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R6})-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 20) $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 21) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- 22) $-\text{N}(\text{R6})-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 23) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, en el que n es el número entero 2 ó 3, o
- 24) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R6})-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 25) $-\text{N}(\text{R6})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 26) $-\text{N}(\text{R6})-\text{N}(\text{R6})-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 27) $-\text{N}=\text{N}-$,
- 28) $-\text{N}(\text{R6})-\text{CH}=\text{N}-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 29) $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R6})-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,

30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$,

31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$, o

5 32) alquilileno (C_2-C_6),

anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

1) un enlace covalente,

2) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente
10 uno de otro, una, dos o tres veces con G, o

3) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es un radical de la serie de acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinil(bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tizolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y

15
20
25
30

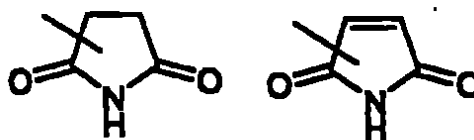
xantenilo, y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G,

el anillo4 es

1) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es un radical de la serie fenilo, naftilo,
5 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo y fluorenilo, y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G,

2) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es un radical de la serie acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinil(bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenatridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazini-
10 lo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G, o

3) es uno de los siguientes radicales



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos una vez con G,

G es

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 5 2) halógeno,
- 3) =O,
- 4) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una, dos o tres veces, con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
- 10 5) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es como se definió anteriormente,
- 6) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 7) -C(O)-O-R10, en el que R10 es
 - a) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido,
 - 15 una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente, o
 - b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 20 8) -C(S)-O-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
 - 9) -C(O)-NH-R11, en el que R11 es
 - a) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido,
 - una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 25 b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 10) -C(S)-NH-R11, en el que R11 es como se definió anteriormente,
 - 11) -O-R12, en el que R12 es
 - 30 a) un átomo de hidrógeno,

b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,

5 c) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es como se definió anteriormente,

d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

e) $-C(O)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es

10 e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente, o

15 e)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente,

f) $-C(S)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es como se definió anteriormente,

g) $-C(O)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es

20 g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente, o

g)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente, o

25 h) $-C(S)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es como se definió anteriormente,

12) $-C(O)-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,

13) $-S(O)_p-R_{12}$, en el que R_{12} es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero, 1 ó 2,

14) $-NO_2$,

30 15) $-CN$, o

16) $-N(R_{15})-R_{12}$, en el que R_{15} es

16)1) un átomo de hidrógeno, o

16)2) alquilo (C_1-C_6) y R_{12} es como se definió anteriormente,

16)3) -SO₂-alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,

17) -SO₂-N(R12)R1, en el que R12 es como se definió anteriormente y

5 R1 se define con posterioridad,

X es -OH ó NH-OH,

n1 es el número entero 1 ó 2,

n2 es el número entero 2 ó 3,

R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o diferentes y son, independientemente

10 unos de otros,

1) un átomo de hidrógeno,

2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,

15 3) -C(O)-O-R8, en el que R8 es

3)1) un átomo de hidrógeno,

3)2) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het, o está sustituido una a cinco veces con flúor, o

20 3)3) arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,

4) -O-R8, en el que R8 tiene el significado anteriormente mencionado, o

5) cicloalquilo (C₃-C₆).

La invención se refiere además de ello al compuesto de fórmula I en el cual

25 A es alquilenos (C₀-C₄), B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquilenos (C₀-C₄) o el radical -B1-B2-B3- en el cual

B1 es -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

B3 es -(CH₂)_m-, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

con la condición de que la suma de n y m asciende a cero, 1 ó 2, y

30 B2 es

1) alquilenos (C₀-C₂),

2) etenileno,

3) etinileno,

4) -C(O)-,

5) -N(R6)-C(O)-, en el que R6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

6) -C(O)-N(R6)-, en el que R6 es como se definió anteriormente,

7) -O-, o

8) -S-,

5 anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

1) un enlace covalente,

2) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

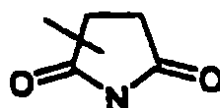
10 3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie dihidrofuranilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo o tiofenilo, y los radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G,

el anillo4 es

15 1) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G,

2) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofuranilo, dihidrofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, 20 pirrolilo, pirrolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

3) el siguiente radical



y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,

25 G es

1) un átomo de hidrógeno,

2) Br, Cl o F,

3) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con F, fenilo, cicloalquilo C₃ o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

30

4) fenilo,

5) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

6) -C(O)-O-R10, en el que R10 es

a) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

5

b) fenilo, o

c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

7) -C(O)-NH-R11, en el que R11 es

10

a) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

b) fenilo, o

c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

15

8) -O-R12, en el que R12 es

a) un átomo de hidrógeno,

b) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

20

c) fenilo,

d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

e) -C(O)-O-R13, en el que R13 es

25

e)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o

e)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

f) -C(S)-O-R13, en el que R13 es como se definió anteriormente, o

30

g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es

g)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o

- g)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 9) -C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
- 10) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es
5 el número entero 1 ó 2,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN, o
- 13) -N(R15)-R12, en el que R15 es
- 13)1) un átomo de hidrógeno, o
- 10 13)2) alquilo (C₁-C₆) y R12 es como se definió anteriormente,
- X es -OH o -NH-OH,
- n1 es el número entero 1 ó 2,
- n2 es el número entero 2 ó 3,
- R1, R2 y R3 son en cada caso un átomo de hidrógeno,
- 15 R4 y R5 son iguales o diferentes y son, independientemente uno de otro,
- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) metilo,
- 3) etilo, o
- 4) -OH.
- 20 La invención se refiere además al compuesto de fórmula I en la cual
- A es alquileo (C₀-C₄),
- B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de
otros, alquileo (C₀-C₄) o el radical -B1-B2-B3- en el cual
- B1 es -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,
- 25 B3 es -(CH₂)_m-, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,
con la condición de que la suma de n y m asciende a cero, 1 ó 2, y B2 es
- 1) alquileo (C₀-C₂),
- 2) etenileno, o
- 3) etinileno,
- 30 anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independiente-
mente unos de otros,
- 1) un enlace covalente,
- 2) fenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de
otros, una o dos veces con G, o

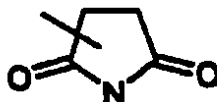
3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie dihidrofuranilo, furanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G,

5 el anillo⁴ es

1) fenilo, y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una o dos veces con G,

2) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofuranilo, dihidrofuranilo, dibenzofuranilo, benzotiofenilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

3) el siguiente radical



15 y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,
G es

1) un átomo de hidrógeno,

2) Br, Cl o F,

3) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, 20 dos o tres veces con Br, Cl, F, cicloalquilo C₃, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

4) fenilo,

5) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

6) -C(O)-O-R₁₀, en el que R₁₀ es

25 a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

b) fenilo, o

30 c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

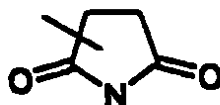
7) -C(O)-NH-R₁₁, en el que R₁₁ es

- a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- b) fenilo o naftilo, o
- 5 c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 8) -O-R12, en el que R12 es
- a) un átomo de hidrógeno,
- b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido
- 10 una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- c) fenilo,
- d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 15 e) -C(O)-O-R13, en el que R13 es
- e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo, naftilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- 20 e)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- f) -C(S)-O-R13, en el que R13 es como se definió anteriormente, o
- g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es
- g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o
- 25 sustituido, una o dos veces, con fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- g)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 9) -C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
- 30 10) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es los números enteros 1 ó 2,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN, o
- 13) -N(R15)-R12, en el que R15 es

- 13)1) un átomo de hidrógeno, o
13)2) alquilo (C_1-C_8) y R12 es como se definió anteriormente,
X es -OH o -NH-OH,
n1 es el número entero 2,
5 n2 es el número entero 3,
R1, R2, R3, R4 y R5 son en cada caso un átomo de hidrógeno.
La invención se refiere además al compuesto de fórmula I en el cual
A es un enlace covalente o $-CH_2-CH_2-$,
B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de
10 otros, alquilenos (C_0-C_4) o el radical -B1-B2-B3 en el cual
B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,
B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,
con la condición de que la suma de n y m asciende a cero, 1 ó 2, y B2 es
1) $-C(O)-$,
15 2) alquilileno (C_2-C_4),
3) $-S(O)_o-$, en el que o es los números enteros cero ó 1,
4) $-N(R6)-C(Y)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno y R6 es un átomo
de hidrógeno,
5) $-C(Y)-N(R6)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno y R6 es un átomo
20 de hidrógeno, o
6) $-O-$,
anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independiente-
mente unos de otros,
1) un enlace covalente
25 2) fenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro,
una o dos veces con G, o
3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie furanilo,
piridinilo, pirimidinilo o tiofenilo, y está sin sustituir o sustituido, independiente-
mente unos de otros, una o dos veces con G,
30 el anillo4 es
1) fenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro,
una o dos veces con G,
2) el anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofu-
ranilo, dibenzofuranilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, pi-

peridinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

3) el siguiente radical



5

y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,

G es

1) un átomo de hidrógeno,

2) Br, Cl o F,

10

3) alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con Br, Cl, F, cicloalquilo C_3 , fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente.

4) fenilo,

5) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

15

6) $-C(O)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es

a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

b) fenilo, o

20

c) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

7) $-C(O)-NH-R_{11}$, en el que R_{11} es

a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

25

b) fenilo, o

c) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,

8) $-O-R_{12}$, en el que R_{12} es

30

a) un átomo de hidrógeno,

- b) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- c) fenilo,
- 5 d) el anillo Het, en el que el anillo Het se define como anteriormente,
- e) -C(O)-O-R13, en el que R13 es
 - e)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het,
 - 10 en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
 - e)2) fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - f) -C(S)-O-R13, en el que R13 se definen como anteriormente, o
 - g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es
 - 15 g)1) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
 - g)2) fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 20 9)-C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
- 10) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero 1 ó 2,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN, o
- 25 13) -N(R15)-R12, en el que R15 es
 - 13)1) un átomo de hidrógeno, o
 - 13)2) alquilo (C₁-C₆) y R12 es como se definió anteriormente,
- X es -NH-OH,
- n1 es el número entero 2,
- 30 n2 es el número entero 3, y
- R1, R2, R3, R4 y R5 son en cada caso un átomo de hidrógeno.
- La invención se refiere también al compuesto de fórmula I de la serie 2-(4'-nitrobifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-(4'-clorobifenil-4-sulfonil)-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
2-(4'-clorobifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxa-
mida,

5 trifluoroacetato de ácido 2-(6-fenoxipiridin-6-sulfonil)-decahidro-
isoquinolino-1-carboxílico,

trifluoroacetato de 2-(6-fenoxipiridin-3-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-
(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etanosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-
carboxílico,

10 2-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etanosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)-
carboxamida,

trifluoroacetato de ácido 2-[4-(piridin-4-iloxi)benceno-
sulfonil]decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

15 trifluoroacetato de 2-[4-(piridin-4-iloxi)benceno-sulfonil]decahidro-
isoquinolino-1-(N-hidroxi)-carboxamida,

ácido 2-[4-(4-metoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-
carboxílico,

2-[4-(4-metoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidro-isoquinolino-1-(N-
hidroxi)carboxamida,

20 ácido 2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]-bencenosulfonil]-decahidro-
isoquinolino-1-carboxílico,

2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]bencenosulfonil]-decahidroisoquino-
lino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

25 ácido 2-[4'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-sulfonil]-decahidroisoquinolino-1-
carboxílico,

ácido 2-(4'-isopropoxycarbonilaminobifenil-4-sulfonil)decahidroiso-
quinolino-1-carboxílico,

éster isopropílico de [4'-(1-hidroxycarbamoil-octahidroisoquinolino-2-
sulfonil)bifenil-4-il]carboxamida,

30 2-[4'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-sulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-
hidroxi)carboxamida,

2-(4'-trifluorometoxibifenil-4-sulfonil)-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)-
carboxamida,

2-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)benceno-sulfonil]decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

5 ácido 2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

2-(bifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-(bifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

2-[4-(4-cianofenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)-
10 carboxamida,

ácido 2-(dibenzofuran-2-sulfonil)decahidro-isoquinolino-1-carboxílico,

2-(dibenzofuran-2-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxa-
mida, o

2-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-6-metoxidecahidroisoquinolino-1-(N-
15 hidroxi)carboxamida, y también todas las formas isómeras de los compuestos
anteriormente mencionados.

El término "alquilo (C_1-C_6)" debe entenderse que significa radicales
hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 1
a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-
20 butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o
neohexilo.

El término "alquilenio (C_0-C_4)" debe entenderse que significa radicales
hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 1
a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno,
25 isobutileno, butileno o butileno terciario. "Alquilenio C_0 " es un enlace covalente.

El término " $-(CH_2)_n$ ", en el que n es el número entero cero, 1 ó 2", debe
entenderse que significa un enlace covalente cuando n es cero, el radical meti-
leno cuando n es 1 y el radical etileno cuando n es 2.

El término "alquenileno (C_2-C_4)" debe entenderse que significa radicales
30 hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 2
a 4 átomos de carbono y que, dependiendo de la longitud de la cadena, posee
uno o dos enlaces dobles, por ejemplo, etenileno, propenileno, isopropenileno,
isobutenileno o butenileno; como existe la posibilidad en principio, los sustitui-

yentes en el enlace doble pueden estar dispuestos en la posición E o la posición Z.

El término "alquinileno (C_2-C_6)" debe entenderse que significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada y contiene de 2 a 6 átomos de carbono y que, dependiendo de la longitud de la cadena, posee uno o dos enlaces triples, por ejemplo, etinileno, propinileno, isopropinileno, isobutinileno, butinileno, pentinileno o isómeros de pentinileno o hexinileno o isómeros de hexinilenos.

El término "cicloalquilo (C_3-C_6)" debe entenderse que significa radicales de compuestos que son derivados de monociclos de 3 a 6 miembros como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Los radicales



debe entenderse que significan en cada caso radicales $-CH_2-$ en el anillo de fórmula I, en las que las variables $n1$ ó $n2$ en cada caso especifican el número de los radicales $-CH_2-$ en el anillo de fórmula I. Cuando $n1$ tiene el valor cero, lo que corresponde es un enlace covalente y el anillo de la parte resultante tiene un total de 4 átomos en el anillo. Cuando $n2$ tiene el valor cero, lo que corresponde es un enlace covalente y el anillo de la parte resultante tiene un total de 3 átomos en el anillo. Cuando $n1$ tiene el valor 1, lo que corresponde es un radical $-CH_2-$ y el anillo de la parte resultante tiene un total de 5 átomos en el anillo. Cuando $n1$ tiene el valor 2, lo que corresponde es un radical $-CH_2-CH_2-$ y el anillo de la parte resultante tiene un total de 6 átomos en el anillo. Cuando $n1$ tiene el valor 3, lo que corresponde es un radical $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y el anillo de la parte resultante tiene un total de 7 átomos en el anillo. Prosiguen los anillos de las partes correspondientes en el caso de $n2$.

El término "arilo (C_6-C_{14})" debe entenderse que significa radicales hidrocarbonados aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los radicales arilo (C_6-C_{14}) son, por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo, 1-naftilo o

2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo son los radicales arilo preferidos.

La expresión "anillo Het de 4 a 15 miembros" o "anillo Het" debe entenderse que significa sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos de carbono, que están presentes en sistemas de uno, dos ó tres anillos que están unidos unos a otros y que contienen uno, dos, tres ó cuatro heteroátomos iguales o diferentes de la serie constituida por oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillos son los radicales acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, crome-
 5 nilo, cinolilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuranol[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo,
 10 oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, primidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahi-
 15 dropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadinazino, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

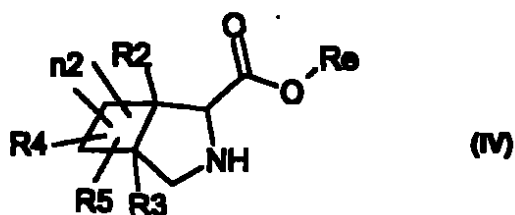
Los anillos Het preferidos son los radicales benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cromanilo, cinolilo, furanilo como 2-furanilo y 3-furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindolilo,

isotiazolilo, isoxazolilo, 2'-metilbifenil-2-ol, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, piridilo, como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, pirimidinilo, pirrolilo como 2-pirrolilo y 3-pirrolilo, purínilo, tiazolilo, tetrazolilo o tienilo, como 2-tienilo y 3-tienilo.

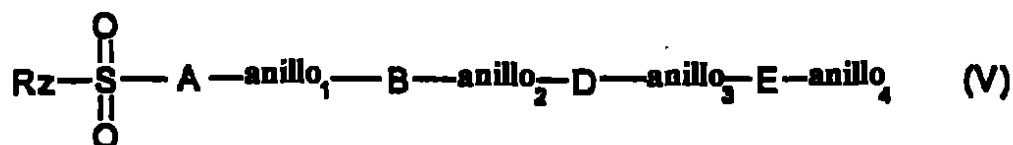
- 5 El término "halógeno" debe entenderse que significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, que comprende

- a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,



en la que Re es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster, con un compuesto de fórmula V

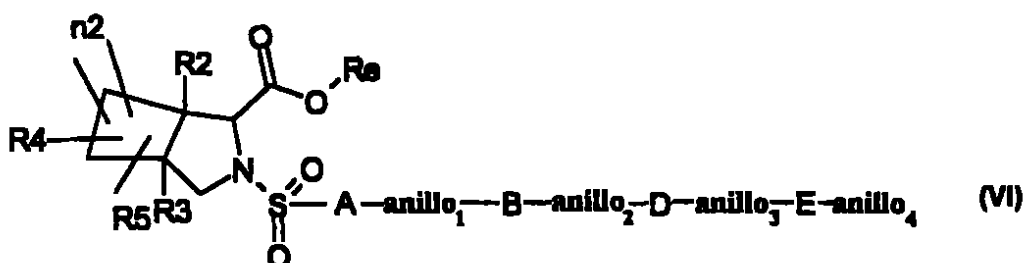


15

en la que A, B, D, E y anillo1, anillo2, anillo3 y anillo4 se definen como en la fórmula I, y en la que Rz es un átomo de cloro, imidazolilo o OH,

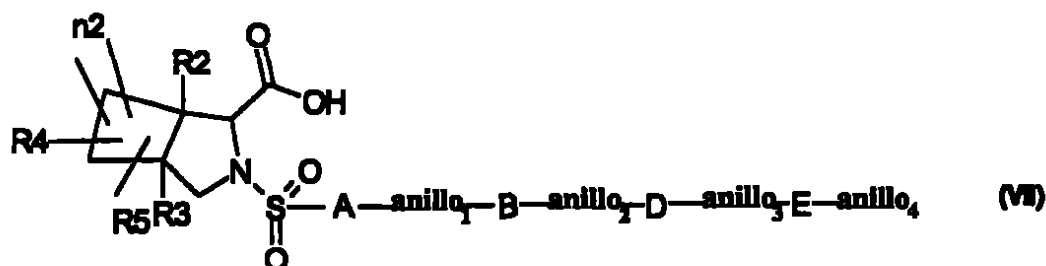
en presencia de una base, seguido de sililación con un agente de sililación adecuado, o usando un agente deshidratante adecuado cuando Rz = OH,

- 20 para proporcionar un compuesto de fórmula VI



en la que A, B, D, E, Re y anillo1, anillo2, anillo3 y anillo4 se definen como anteriormente, y

- b) cuando Re = éster, hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI preparado como se describió en el apartado a) con una solución de un álcali como NaOH o LiOH, y tratar seguidamente el producto con un ácido, para proporcionar el ácido carboxílico según la invención de fórmula I, en la que X = OH (correspondiente a VII) en la que se han hecho previamente también modificaciones en una de las cadenas laterales de los anillos anillo1-anillo4, cuando sea apropiado; o convertir dicho éster tratándolo con un ácido mineral como ácido clorhídrico, en el ácido carboxílico libre VII



y seguidamente convertir este en el ácido hidroxámico según la invención, en el que X = NH-OH, de la fórmula I,

- c) usar la formación de sales con ácidos o bases enantiómeramente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales, o derivación con compuestos quirales enantiómeramente puros como aminoácidos, separación de los diastereómeros resultantes y eliminación de los grupos auxiliares quirales, para separar un compuesto de fórmula I preparado como se describió en el procedimiento del apartado a), o un precursor adecuado de fórmula I, que surge en formas enantiómeras debido a su estructura química, en los enantiómeros puros, o

d) aislar el compuesto de fórmula I preparado como se describió en los procedimientos de los apartados b) o c) en forma libre o, cuando están presentes grupos ácidos o básicos, convertirlos en sales fisiológicamente toleradas.

- Los compuestos de fórmula de tipo IV a VII son compuestos que son presentados solamente a modo de ejemplo; de acuerdo con la fórmula I, es posible también recurrir a anillos de cuatro miembros, anillos de seis miembros y anillos de siete miembros en lugar del anillo de cinco miembros.

Los compuestos de fórmula tipo IV pueden ser preparados usando protocolos conocidos. Por ejemplo, los compuestos en los que $n_1 = 1$ y $n_2 = 0$ (metanoprolinas) pueden ser preparados usando un cierto número de métodos conocidos. La descripción de una síntesis reciente puede encontrarse, por ejemplo, en la publicación Tetrahedron 53, 14773-82 (1997).

Por ejemplo, las estructuras bicíclicas de la fórmula IV en la que $n_1 = 2$ y $n_2 = 3$ de acuerdo con la fórmula I pueden ser preparadas por hidrogenación de ácido isoquinolino-1-carboxílico o derivados adecuados de ácido isoquinolino-1-carboxílico, como un éster metílico o éster etílico. Esta hidrogenación es descrita, por ejemplo, en los documentos US 5430023, US 5726159 y EP 643073.

Del mismo modo, es posible usar ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-1-carboxílico y sus derivados para preparar estos compuestos por hidrogenación. Este procedimiento tiene la ventaja de que es posible usar una amplia gama de métodos para sintetizar los ácidos 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolino-1-carboxílicos. Por ejemplo, las ciclaciones de tipo Pictet-Spengler, como se describe en el documento US 4902695, son particularmente bien conocidas y ampliamente aplicables. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos de partida empleados, estos métodos pueden ser usados, por ejemplo, para obtener compuestos sustituidos, es decir, compuestos en los que los sustituyentes R1, R4 y R5 no son átomos de H. Un nuevo ejemplo de compuestos sustituidos en el anillo puede ser encontrado en el documento WO 2003041641. Innumerales ejemplos de R1 y/o R4 y R5 que no son H existen y están fácilmente disponibles para el experto en la técnica.

Otros métodos posibles para preparar las estructuras cíclicas usan reacciones de ciclación de radicales libres, por ejemplo, y están descritos en la publicación Tetrahedron 48, 4659-76 (1992).

Pueden ser usados otros métodos para sintetizar compuestos de tipo IV cuando $n_1 = 1$ y $n_3 = 3$. Por ejemplo, las síntesis descritas se pueden encontrar en Tetrahedron 55, 8025 (1999) y Tetrahedron Lett. 24, 5339 (1983) o en las memorias descriptivas puestas a disposición del público DE 3322530 y DE 3211676.

Los métodos para sintetizar compuestos de tipo IV en los que $n_1 = 1$ y $n_2 = 2$ se encuentran análogamente en la publicación Tetrahedron 55, 8025 (1999) y los documentos DE 3322530 y DE 3211676.

Los métodos para sintetizar las estructuras de compuestos relacionados, en los que por ejemplo $n_1 = 1$ y $n_2 = 4$, están también descritos. Por ejemplo, J. Org. Chem. 61, 7125 (1996) describe síntesis de β -lactamas que contienen dicha estructura. Las estructuras básicas sustituidas análogas a la fórmula IV
5 pueden ser preparadas también a partir de estos compuestos mediante la apertura de la β -lactama.

Los métodos para sintetizar las estructuras en las que $n_1 = 2$ y $n_2 = 4$ son análogamente conocidos y están bien descritos, por ejemplo, en el documento EP 0672665 y las referencias anteriormente mencionadas.

10 Los grupos usados como grupos protectores para ésteres en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.H. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999, pueden ser usados como el grupo protector de éster Re. Ejemplos de grupos protectores de ésteres preferidos son metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo y bencilo.

15 Bajo ciertas condiciones, puede ser útil emplear compuestos de tipo IV en el estado protegido en N. Por ejemplo, es más fácil purificar compuestos que están protegidos de este modo que purificar los iminoácidos libres; del mismo modo, estos compuestos protegidos pueden ser usados también a veces más fácilmente para preparar los compuestos enantiómeramente puros o
20 diastereómeramente puros. Los grupos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", T.H. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999, pueden ser empleados como grupos protectores para el grupo amino. Ejemplos de grupos protectores de amino o protectores de imino son Z, Boc, Fmoc, Alloc, acetoilo, trifluoroacetilo, benzoilo, bencilo y similares.

25 Los compuestos y reactivos de partida empleados pueden ser preparados usando métodos conocidos o bien pueden ser obtenidos comercialmente.

Las reacciones se llevan a cabo como se describe, por ejemplo, en el documento WO 97/18194. La reacción como la descrita en la Etapa a) del procedimiento tiene lugar en presencia de una base como KOH, NaOH, LiOH, N-
30 metilmorfolina (NMM), N-etilmorfolina (NEM), trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIEPA), piridina, colidina, imidazol o carbonato de sodio, en disolventes como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, dioxano, acetonitrilo, tolueno, cloroformo o cloruro de metileno, o cualquier otro en presencia de agua. Si la reacción se lleva a cabo usando agentes sililantes,

se usa N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) o N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), por ejemplo, para sililar el iminoácido con el fin de llevar a cabo posteriormente la formación de la sulfonamida.

Las modificaciones en la cadena lateral F significan, por ejemplo, que un grupo nitro es hidrogenado usando el catalizador metálico Pd/C, o se hace reaccionar con SnCl₂ o Zn bajo condiciones estándar, y el grupo amino resultante puede ser seguidamente sometido a una modificación adicional, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con cloruros de carbonilo, cloruros de sulfonilo, ésteres clorofórmicos, isocianatos, isotiocianatos u otros reactivos activables o que reaccionen con el fin de llegar a los precursores de los compuestos de fórmula I según la invención. En este caso, es frecuentemente ventajoso que Re en el compuesto VI sea un éster ya que se pueden esperar reacciones secundarias cuando el ácido carboxílico está sin proteger.

En la etapa del procedimiento c), el compuesto de fórmula I es separado, en la medida en que surge como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros, o aparece en la síntesis escogida como sus mezclas, en los estereoisómeros puros, por medio de cromatografía o bien sobre un material de soporte, que es quiral cuando sea apropiado o, siempre que el compuesto racémico de fórmula I sea capaz de la formación de sales, por medio de cristalización fraccionada de las sales diastereómeras que se forman con una base o ácido ópticamente activo usado como sustancia auxiliar. Ejemplos de fases estacionarias quirales que son adecuadas para separar enantiómeros por medio de cromatografía de capa fina o cromatografía de columna son soportes de gel de sílice modificado (lo que se denomina fases de Pirkle) y también carbohidratos de peso molecular elevado como triacetilcelulosa. Para fines analíticos es posible también, siguiendo una derivación apropiada conocida por un experto en la técnica, usar métodos de cromatografía gaseosa sobre fases estacionarias quirales. Con el fin de resolver los ácidos carboxílicos racémicos en sus enantiómeros, se usa una base ópticamente activa, que por lo general está disponible en el comercio, como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, para formar las sales diastereómeras diferentemente solubles, el componente más difícilmente soluble es aislado en forma de un sólido, el diastereómero más fácilmente soluble es separado del líquido madre y los enantiómeros puros son obtenidos a partir de las sales diastereómeras

que han sido así aisladas. En lo que en principio es la misma vía, los compuestos racémicos de fórmula I que contienen un grupo básico como un grupo amino pueden ser convertidos en los enantiómeros puros usando ácidos ópticamente activos, como ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico y ácido D- y L-láctico y también ácido (+)- y (-)-mandélico. Es posible también convertir compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina en los correspondientes ésteres o amidas usando aminoácidos enantiómeramente puros, apropiadamente activados y, cuando sea apropiado, protegidos en N o, viceversa, para convertir ácidos carboxílicos quirales en las amidas usando aminoácidos enantiómeramente puros protegidos en carboxilo o para convertirlos en los correspondientes ésteres quirales usando ácidos hidroxicarboxílicos enantiómeramente puros como ácido láctico. La quiralidad del radical aminoácido o el radical alcohol que ha sido introducido en forma enantiómeramente pura puede ser seguidamente usada para separar los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereómeros, que están ahora presentes, por medio de cristalización o por medio de cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas y, después de eso, usar métodos adecuados para eliminar una vez más el resto de la molécula quiral atrapada.

Además, surge la posibilidad, en el caso de algunos de los compuestos según la invención, de usar compuestos de partida diastereómeramente puros o enantiómeramente puros para preparar las estructuras básicas. Esto hace posible seguidamente, cuando sea apropiado, usar también otros métodos, o métodos simplificados, para purificar los productos finales. Estos compuestos de partida fueron preparados de antemano en forma enantiómeramente pura o en forma diastereómeramente pura usando métodos conocidos a partir de la bibliografía. Por ejemplo, es posible, como se mencionó y se citó anteriormente, usar ácido isoquinolino-1-carboxílico directamente en el método para preparar ácido decahidroisoquinolino-1-carboxílico. Como consecuencia de los 3 heterocentros que están presentes es posible, en este caso, formar un máximo de 8 estereoisómeros (4 pares de diastereómeros enantiómeros). Sin embargo, la naturaleza de la preparación, por ejemplo la hidrogenación, favorece fuertemente ciertos estereoisómeros. Por tanto, debe ser posible, como se describe en la bibliografía, conseguir una fuerte preferencia por la unión de hidrógeno en las posiciones del enlace del anillo, por ejemplo, seleccionando las condiciones

de hidrogenación (catalizador, presión, disolvente y temperatura) apropiadamente. Por tanto, es posible, bajo las condiciones especificadas, conseguir la formación de los anillos unidos en cis. Consecuentemente solo quedaría como cuestión por determinar la posición del ácido carboxílico, ya que el número de
5 posibles estereoisómeros ya se habría restringido a 4. Como consecuencia de la naturaleza del mecanismo de hidrogenación, es particularmente fácil unir los átomos de hidrógeno en el mismo lado que el de los átomos de hidrógeno cabeza de puente, es decir, puede esperarse por tanto una restricción adicional en la posibilidad de formación de isómeros. Consecuentemente sería posible,
10 en el caso más favorable, suponer que solamente se formaría un par de enantiómeros. Debería entonces ser posible usar los métodos anteriormente mencionados para resolver este par en los enantiómeros. Sin embargo, en relación con estas consideraciones, se ha supuesto también que la estereoselección completa nunca tendrá lugar y que, por el contrario, se formarán también siempre
15 virtualmente proporciones variables de los demás isómeros o serán detectables, incluso en cantidades muy pequeñas, cuando se usen métodos adecuados.

Cuando se usen derivados de ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-1-carboxílico enantiómeramente puro, es de esperar que, si las condiciones de reacción fueran iguales o similares a las usadas durante la hidrogenación de ácido isoquinolino-1-carboxílico, se aplicarían consideraciones análogas y una vez más, hasta
20 un alcance elevado, solamente se formarían los estereoisómeros preferidos; en este caso mencionado, debería haber una fuerte preferencia por solamente un único enantiómero ya que, cuando se lleva a cabo el procedimiento de hidrogenación bajo condiciones que fueran análogas a las que conducen al enlace del anillo en cis cuando se hidrogena ácido isoquinolino-1-carboxílico, los átomos de H una vez más solamente pueden estar unidos desde un lado y, como consecuencia, se formarán productos análogos. La identidad de las estructuras puede ser establecida por medio de experimentos de 2D RMN adecuados, métodos de rayos X como cocrystalización y otros, así como análisis de referencia
25 o derivación química y análisis adecuados o derivación química que conduce a isómeros conocidos y descritos.

Otra posibilidad para sintetizar compuestos enantiómeramente puros o diastereómeramente puros es la de usar compuesto de partida sustituidos con

la quiralidad adecuada con el fin de conseguir, por medio del sustituyente quiral, la inducción de la quiralidad en otros centros quirales. Por ejemplo, los ésteres glioxílicos quirales podrían ser usados en ciclaciones de Pictet-Spengler con el fin de obtener derivados Tic quirales y seguidamente hidrogenar estos derivados, como ya se mencionó con anterioridad.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden estar presentes en la forma de sus sales o en forma libre. Se le proporciona preferencia a las sales farmacológicamente toleradas, por ejemplo, sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, o hidroccloruros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos y todos los fosfatos posibles, así como las sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos, las sales fisiológicamente toleras se preparan de una manera conocida por sí misma, de acuerdo con el procedimiento de la Etapa d), a partir de compuestos de fórmula I, incluidas sus formas estereoisómeras, que son capaces de la formación de sales. Los compuestos de fórmula I forman sales de metales alcalinos estables y sales de metales alcalino-térreos o sales de amonio opcionalmente sustituidas, con reactivos básicos como hidróxidos, carbonatos, hidrogeno-carbonatos o alcóxidos, así como amoníaco o bases orgánicas, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o trometamol, o con otros aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina, ornitina o arginina. Siempre que los compuestos de fórmula I posean grupos básicos, es posible también preparar sales por adición de ácidos estables usando ácidos fuertes. Los ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido hemisulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico, ácido ciclohexilamidosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fosfoglicérico, ácido láctico, ácido málico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido palmítico o ácido trifluoroacético son adecuados para esta finalidad.

La invención se refiere también a productos farmacéuticos que están caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisómera del compuesto de fórmula I, junto con una sus-

tancia de vehículo farmacéuticamente adecuada y fisiológicamente tolerada, un aditivo y/o otros compuestos activos y sustancias auxiliares.

5 Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas, los compuestos según la invención son adecuados para la profilaxis selectiva y la terapia de todas las enfermedades cuyo transcurso incluye un aumento de la actividad de las metaloproteinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades degenera-
10 tivas de las articulaciones como osteoartritis, espondilosis y condrodisplasia después de un trauma de las articulaciones o un período relativamente largo de inmovilización de las articulaciones a continuación de heridas del menisco o heridas en la rótula o roturas de ligamentos. Incluyen también adicionalmente enfermedades del tejido conectivo como colagenosis, enfermedades periodon-
15 tales, perturbaciones en la curación de heridas y enfermedades crónicas del aparato locomotor como artritis aguda y crónica inflamatoria, inmunológica-mente determinada o determinada por el metabolismo, artropatías, mialgias y perturbaciones del metabolismo óseo. Los compuestos de fórmula I son adicionalmente adecuados para el tratamiento de úlceras, aterosclerosis y estenosis. Además, los compuestos de fórmula I son adecuados para el tratamiento de inflamaciones, enfermedades cancerígenas, formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia, fallo cardíaco y choque séptico. Los compuestos son
20 también adecuados para la profilaxis de infartos de miocardio y cerebrales.

Los productos farmacéuticos según la invención pueden ser administrados por medio de una administración oral, inhaladora, rectal o transdermal o por medio de inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Es preferida la administración oral.

25 La invención se refiere también a un procedimiento para producir un producto farmacéutico, que comprende poner al menos un compuesto de fórmula I, junto con un excipiente farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerado y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos, aditivos o sustancias auxiliares, en una forma adecuada de administración.

30 Ejemplos de formas de preparación adecuadas sólidas o galénicas son gránulos, polvos, comprimidos revestidos con azúcares, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, jugos, suspensiones, emulsiones, gotas o soluciones inyectables, así como preparaciones que proporcionen una liberación retardada de compuesto activo, cuya producción utiliza adyuvantes habi-

tuales como sustancias portadoras, disgregantes, aglutinantes, agentes de revestimiento, agentes diluyentes, adyuvantes de flujo, lubricantes, sabores, edulcorantes y solubilizantes. Sustancias auxiliares frecuentemente empleadas que pueden ser mencionadas son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, 5 lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína láctea, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes como agua esterilizada y alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, como glicerol.

10 Las preparaciones farmacéuticas son producidas y administradas preferentemente en unidades de dosificación, en cada unidad contiene, como el constituyente activo, una dosis definida del compuesto de fórmula I según la invención. Esta dosis puede ser hasta aproximadamente 1000 mg, preferentemente, sin embargo, de aproximadamente 50 a 300 mg, en el caso de unidades 15 de dosificación sólidas como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos con azúcares o supositorios, y hasta aproximadamente 300 mg, preferentemente sin embargo de aproximadamente 10 a 100 mg, en el caso de soluciones para inyección en forma de ampollas.

Están indicadas dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de 20 compuesto activo, preferentemente de 50 mg a 500 mg dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, para tratar un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg. Sin embargo, a veces pueden ser apropiadas también dosis diarias superiores o inferiores. La dosis diaria puede ser administrada por medio de una única administración en la forma de una única forma de dosificación 25 o varias unidades de dosificación más pequeñas o diferentes por medio de la administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos definidos.

Los productos finales son determinados como norma por medio de métodos espectroscópicos de masas (FAB-MS y ESI-MS) y ^1H -RMN (400 MHz en DMSO- D_6); el pico principal o los dos picos principales son proporcionados en 30 cada caso. Las temperaturas se proporcionan en grados centígrados, TA indica la temperatura ambiente (21°C a 24°C). Las abreviaturas empleadas son explicadas o están en conformidad con las convenciones habituales. La invención se clarifica a continuación con la ayuda de ejemplos.

Protocolo general 1: Sulfonamida a partir de cloruro de sulfonilo y ácido carboxílico

El ácido carboxílico (6,45 mmol) se disolvió en 20 ml de dimetilformamida (DMF) y se añadieron 3 equivalentes de solución 3N de NaOH (6,45 ml) a 0°C. Después de 10 minutos se añadió lentamente gota a gota una solución del cloruro de arilsulfonilo (1,1 equivalentes, 7,1 mmol) en 10 a 15 ml de DMF; después de que se alcanza la temperatura ambiente (TA), la mezcla se continuó agitando durante un máximo de 12 horas (h) a temperaturas entre 20°C y 80°C. El tiempo preciso depende del momento en que se completa la conversión, siendo establecido esto por espectroscopía de masas. Después de eso, el disolvente se separó bajo presión reducida. Posteriormente tuvo lugar un tratamiento acuoso (extrayendo mediante agitación con HCl 1N y una solución saturada de NaCl, secado de la fase orgánica como acetato de etilo, cloruro de metileno o cloroformo con sulfato de magnesio o sulfato de sodio y después de eso se concentra). El producto en bruto se sometió directamente a una reacción adicional o bien se purificó por cromatografía.

Protocolo general 2: Sulfonamida a partir de cloruro de sulfonilo y ácido carboxílico

El ácido carboxílico se disolvió en NaOH 0,5-2 molar, cuando fuera apropiado en la presencia añadida de 10-50% de tetrahidrofurano (THF) o DMF. Se disolvió un cloruro de ácido (1-1,2 equivalentes, preferentemente 1,1) en THF (concentración desde 0,05 a 1 M) y esta solución se añadió lentamente gota a gota. Se añadió automáticamente NaOH 2 N a TA, usando un autotitulador, con el fin de mantener un pH constante. El ajuste del pH fue: de 8 a 12, preferentemente de 9 a 11. Después de terminar la reacción, lo que se reconoció al no ser consumido NaOH adicional, el codisolvente orgánico se separó en un evaporador rotatorio y la solución o suspensión acuosa se trató con acetato de etilo y se acidificó con HCl 1 N. Después de que la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio; el disolvente se separó posteriormente bajo presión reducida. El producto en bruto se sometió directamente a una reacción adicional o se purificó por cromatografía.

Protocolo general 3: Sulfonamida a partir de cloruro de sulfonilo y ácido carboxílico. Este protocolo es particularmente adecuado para la reacción de

cloruro de bifeniletilsulfonilo con ácidos iminocarboxílicos (véase el Ejemplo 6 y el Ejemplo 7) o análogo, más cloruros de sulfonilo lábiles por hidrólisis.

Se disolvieron o se pusieron en suspensión 8 mmol del iminoácido en 30 ml de acetonitrilo. Se añadieron 2,3 g (9 mmol) de BSTFA (bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida) a TA y bajo un gas inerte (N₂) y la mezcla se calentó durante 2 h bajo reflujo. Se añadieron a esta solución 2,84 g (9 mmol) de cloruro de 4-clorobisfeniletanosulfonilo disueltos en 30 ml de acetonitrilo y el conjunto se calentó una vez más durante 3 h bajo condiciones de reflujo. Después de que la mezcla de reacción se enfrió, se añadió HCl 1 N y la mezcla se agitó durante 1 h; el disolvente se separó seguidamente bajos presión reducida en un evaporador rotatorio, después de lo cual se añadió acetato de etilo o cloroformo; la fase orgánica se separó seguidamente, se extrajo con una solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Dependiendo de su pureza, fue posible someter el producto de reacción directamente a una reacción adicional o fue necesario cromatografarlo previamente a través de gel de sílice.

Protocolo general 4: Preparación del ácido hidroxámico a partir de ácido carboxílico por medio de activación con cloroformiato.

El ácido carboxílico sulfonatado se disolvió en 10 ml de DMF después de lo cual se añadieron a 0°C 1,1 equivalentes de cloroformiato de etilo, 2,2 equivalentes de N-etilmorfolina y, después de un tiempo de preactivación de 30 minutos a 1 h, 3 equivalentes de trimetilsililhidroxilamina. Después de que la mezcla se calentó a 80°C durante al menos 4 h, el disolvente se separó bajo presión reducida y el producto en bruto se purificó usando métodos cromatográficos.

Protocolo general 5: Preparación del ácido hidroxámico por medio del correspondiente cloruro de carbonilo.

El ácido carboxílico sulfonatado se introdujo inicialmente en cloroformo seco (exento de etanol) (aproximadamente 5 ml para 0,5 mmol) y se añadieron gota a gota 3 equivalentes de cloruro de oxalilo a TA. La mezcla se calentó seguidamente a 45°C durante aproximadamente 30 minutos. Con el fin de verificar la formación de cloruro, se retiró una pequeña muestra del matraz de reacción y se trató con un poco de bencilamina en THF. Fue posible determinar el momento en que la reacción se completó por la formación cuantitativa de ben-

cilamina; ya no fue posible detectar el ácido carboxílico (verificación por HPLC-MS). Puede ser necesario calentar durante un período más largo o calentar bajo condiciones de reflujo. El disolvente se separó seguidamente por destilación bajo presión reducida, después de lo cual el residuo se recogió repetidamente en tolueno seco y una vez más se sometió a evaporación rotatoria. Seguidamente se recogió el cloruro de ácido una vez más en cloroformo (10 ml por 0,5 mmol) y esta mezcla se trató, a TA, con 3 equivalentes de O-trimetilsililhidroxilamina. Después de un período de reacción de al menos 30 minutos (reacción verificada por HPLC-MS), la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó directamente por cromatografía.

Protocolos especiales

Cloruro de 4-clorobifeniletanosulfonilo (intermedio para el Ejemplo 7)

Etapas 1: 1-(2-Bromoetenona)-4-(4-clorofenil)benceno

Se introdujo 4-clorobifenilo (23,6 g, 0,125 moles) por partes y a 0°C en una suspensión agitada de AlCl_3 (34,7 g, 0,26 moles) y bromuro de bromoacetilo (25,2 g, 0,125 moles) en 400 ml de CS_2 y la mezcla de reacción se calentó seguidamente bajo reflujo durante 3 h. Después de eso, se vertió lentamente sobre hielo y posteriormente se extrajo con acetato de etilo; la fase orgánica se lavó seguidamente con una solución acuosa de NaHCO_3 y con agua. Seguidamente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El residuo que permanecía se recrystalizó en dicloroetano.

Rendimiento: 24,2 g (62% de lo teórico). P.f.: 127-128°C.

^1H -RMN: (300 MHz) 5,0 (s, 2H, CH_2); 7,5-8,1 (4 d, 8H, ar)

MS: 311,1 (M+H).

25 Etapas 2: Bromuro de clorofeniletano

Se añadió terc-butilaminoborano (27,5 g, 0,21 moles), a 0°C, a una suspensión agitada de AlCl_3 (20,0 g, 0,15 moles) en diclorometano (500 ml). Después de que la mezcla se agitara a 0°C durante 15 minutos, se añadió una solución de la bromocetona de la etapa 1 (16,0 g, 50 mmol) en diclorometano (150 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h adicionales. Se añadió HCl diluido frío (1 N, 30 ml), después de lo cual la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron primero con HCl diluido y seguidamente con solución saturada de cloruro de sodio, después de

lo cual se evaporaron. Se obtuvo un compuesto aceitoso que se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice.

Rendimiento: 15 g (cuantitativo), p.f.: 142°C.

^1H -RMN: (300 MHz) 3,2; 3,78 (2t, 4H, CH_2) ; 7,4-7,7 (4d, 8H, ar)

5 MS: 296,2 (M+H).

Etapas 3: Sal de sodio del ácido 4-clorobifeniletanosulfónico.

El compuesto de la Etapa 2 (14,8 g, 50 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol y agua (1:1, 200 ml). Se añadieron sulfito de sodio (9,5 g, 75 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1,8 g, 5 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 h. Después de eso, la mezcla de reacción líquida se separó por decantación de una pequeña cantidad de sólido y el volumen de esta mezcla se redujo evaporando parcialmente la mezcla bajo presión reducida. Seguidamente la mezcla se enfrió, el producto se separó por cristalización y posteriormente se filtró y se recrystalizó en MeOH/ H_2O . Seguidamente se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 13,9 g (94% del teórico).

^1H -RMN: (300 MHz) 2,6; 2,95 (2m, 4H, CH_2); 7,3-7,7 (4d, 8H, ar)

Etapas 4: Cloruro de 4-clorobifeniletanosulfonilo

Se añadió pentacloruro de fósforo (3,2 g, 15 mmol) a una suspensión del compuesto de la Etapa 3 (4,8 g, 15 mmol) en oxiclorigenato de fósforo (50 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 6 h y posteriormente se vertió en hielo y después se añadió cloruro de metileno. Esta mezcla se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó bajo presión reducida.

25 Rendimiento: 5 g (cuantitativo). ^1H -RMN: (300 MHz) 2,9 (m, 4H, CH_2); 7,3-7,7 (4d, 8H, ar)

Usando cromatografía líquida a presión elevada quiral (HPLC) para separar los enantiómeros del ejemplo de preparación 3:

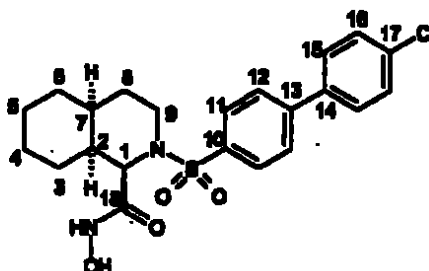
30 Columna empleada: Chiralpak AD®, 250 x 4,6 mm, 30°C, tiempo del experimento: 30 minutos, volumen de inyección: 5 μl , caudal: 1 ml/minuto, disolvente MeOH/EtOH 1:1 isocrático, detección a 277 nm.

Isómero 1 (Ejemplo 14): tiempo del experimento (TE) 6,33 minutos, 50,48% e Isómero 2 (Ejemplo 15): TE 14,65 minutos, 49,52%.

Se usó una espectroscopía RMN de dos dimensiones para determinar la estructura del isómero I. La metodología solo hace posible determinar la estereoquímica relativa, es decir, las posiciones de los centros quirales uno en relación con otro. Esto significa que, cuando solamente está presente un único enantiómero, como es de esperar después de la separación de enantiómeros, este enantiómero puede tener una estereoquímica absoluta que esté especificada o, de otro modo, la estereoquímica absoluta que es la imagen especular del mismo. La prueba de la estructura final solamente puede ser obtenida llevando a cabo análisis estructurales por rayos X. Esto se hizo por medio de co-cristalización con MMP-13 y por medio de un único análisis estructural de cristales. Ambos métodos mostraron inequívocamente que la estereoquímica que se especifica está en concordancia con la estereoquímica real.

Se puede usar análogamente una HPLC quiral para llevar a cabo separaciones quirales de otros compuestos que representan estas mezclas enantiómeras, es decir, que han sido preparados a partir de los mismos derivados de decahidroisoquinolina.

La Tabla 1 muestra los resultados:



Peso molecular = 448,97

Masa exacta = 448

Fórmula Molecular: $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$

Tabla 1: Desplazamientos quírmicos del isómero 1 a 300 K.

	^1H	^{13}C
1	4, 12	55, 15
2	1, 93	35, 68
3	1, 67/1, 41	26, 37
4	1, 19	21, 03
5	1, 48/1, 16	24, 26
6	1, 86/1, 12	26, 06
7	1, 52	32, 00
8	1, 55/1, 45	28, 88

9	3,75/3,53	38,95
10	-	138,99
11	7,81	127,29
12	7,87	127,26
13	-	142,45
14	-	137,19
15	7,78	128,81
16	7,57	129,05
17	-	133,42
18	-	166,96
18-NH	10,86	-
18-NOH	8,88	-

Ejemplo de Preparación 2: Ácido N-(4-clorobifenilsulfonyl)decahidroisoquinolino-1-carboxílico.

Se preparó ácido decahidroisoquinolinocarboxílico y se usó como se describe en el documento US 5.430.023. El iminoácido resultante (2,0 g, 9,1 mmol) se disolvió o se puso en suspensión en THF (20 ml) y el pH se ajustó a 10,5 con solución de hidróxido de sodio 1 molar usando un autotitulador. Después de eso, se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobifenilsulfonilo (2,745 g, 9,6 mmol, 1,05 equivalentes) disuelto en 10 ml de THF durante un período de 2 horas mientras el pH se mantenía constante. Después de 2 horas adicionales no fue posible observar ningún consumo adicional de solución de hidróxido de sodio. Una LC-MS, que se llevó a cabo como un testigo de la reacción, confirmó esto. La solución se ajustó seguidamente a un pH de 3 a 4 con ácido clorhídrico diluido; se añadieron seguidamente 100 ml de acetato de etilo y la solución se extrajo por medio de agitación. La fase acuosa se extrajo 2 veces adicionales con pequeñas porciones de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de que el disolvente se evaporó, quedaba seguidamente un residuo aceitoso que se hizo sólido bajo un vacío con bomba de aceite.

Rendimiento: 2,31 g (58% del teórico). Datos analíticos: véase la Tabla 1.

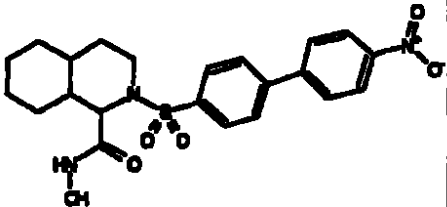
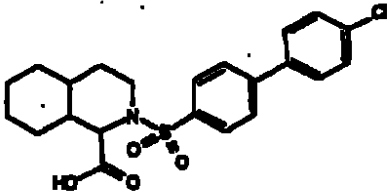
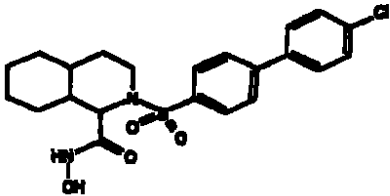
Ejemplo de Preparación 3: N-(4-clorobifenilsulfonyl)-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida.

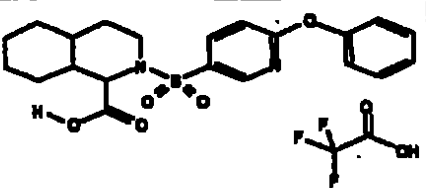
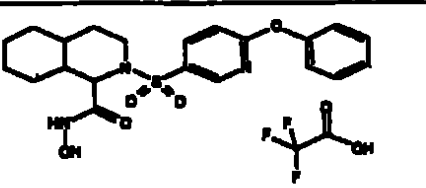
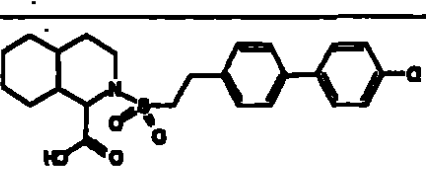
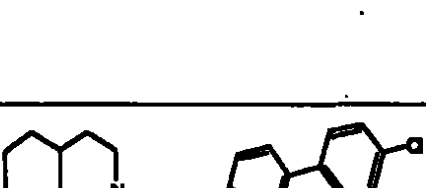
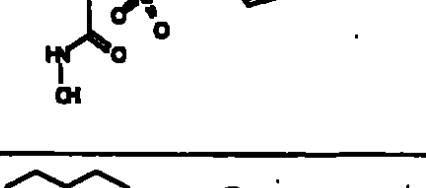
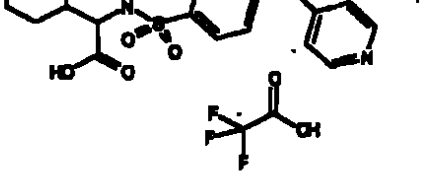
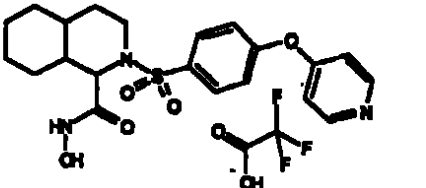
El ácido carboxílico del Ejemplo 2 (2,3 g, 5,3 mmol) se disolvió en 50 ml de cloroformo. Seguidamente se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,345 g, 10,6 mmol, 0,924 ml) en un espacio de 10 minutos y la mezcla de reacción resultante se calentó a 45°C durante una hora. Después de este tiempo se retiró una pequeña muestra de la muestra de reacción (0,1 ml) para verificar la reacción por HPLC-MS y se trató con 0,05 ml de bencilamina. Posteriormente, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y el residuo aceitoso resultante fue atrapado con tolueno con el fin de separar cualquier residuo posible de cloruro de oxalilo o HCl y se dejó bajo presión reducida durante 15 minutos. Seguidamente se recogió nuevamente en cloroformo (50 ml) después de lo cual se añadió O-trimetilsililhidroxilamina (2,23 g, 21,2 mmol, 2,593 ml) a TA. Después de 2 horas, el disolvente se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una pequeña cantidad de una mezcla de acetonitrilo/agua/0,01% de ácido trifluoroacético para los fines de una RP-HPLC preparativa directa. Las fracciones de producto se combinaron, se separó acetonitrilo bajo presión reducida y la fase acuosa restante se liofilizó. Rendimiento: 749 mg (32% del teórico; se obtienen además 36 mg de otro diastereómero del mismo peso molecular). El cloruro de ácido sin reaccionar se volvió a aislar en la forma del ácido carboxílico. Datos analíticos: véase la Tabla 1.

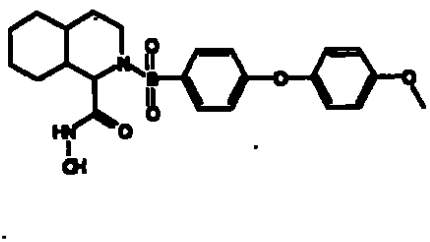
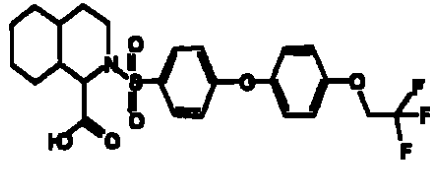
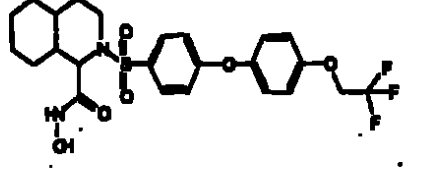
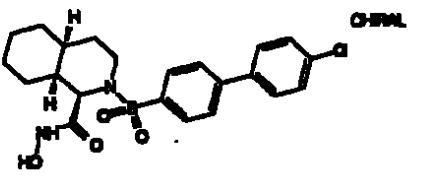
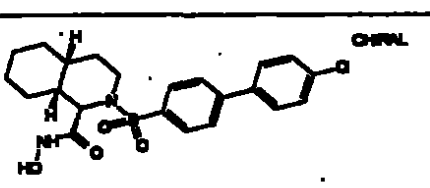
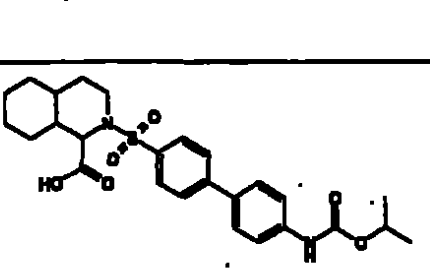
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente a los protocolos previamente mencionados.

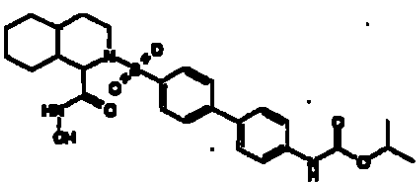
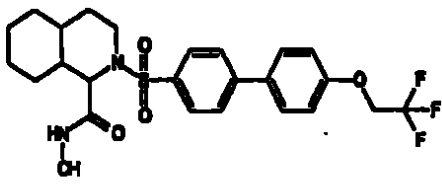
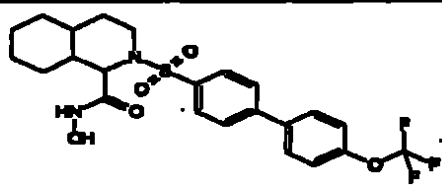
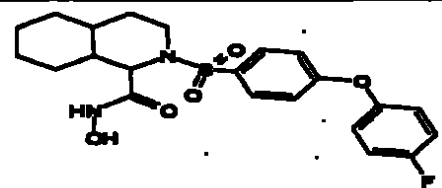
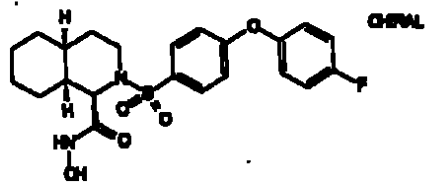
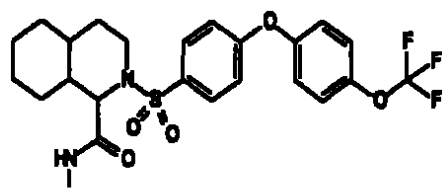
La Tabla 2 muestra los resultados.

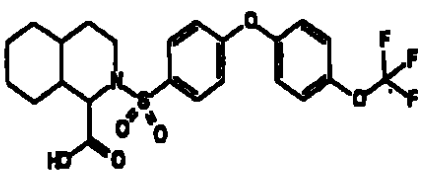
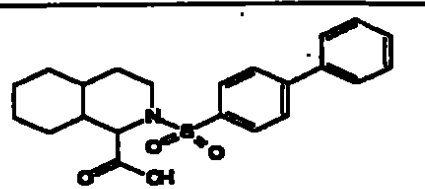
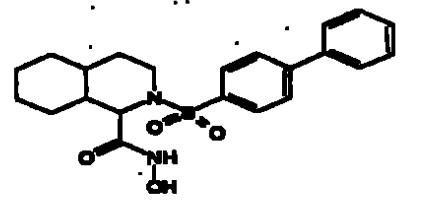
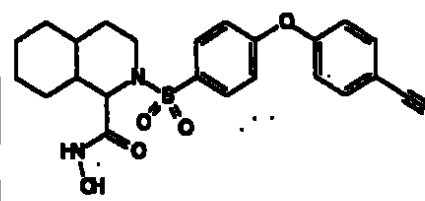
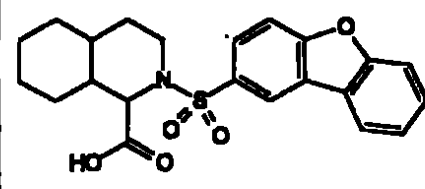
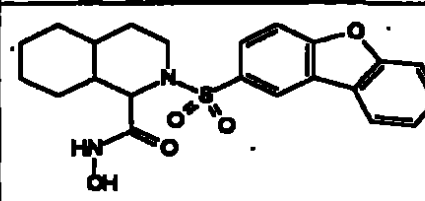
Tabla 2:

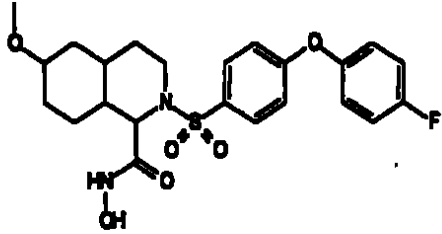
Ejemplo	Estructura	Peso Molecular	ES ⁺	H1-RMN
1		469.52	460.2 461.2	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5-3.9 (m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.88; 8.0; 8.07; 8.35 (4 d, 8 H); 10.9 (s, 1 H)
2		433.95	433.11	1.2-2.1 (4 m, 12 H); 3.4-3.8 (m, 2 H); 4.2 (d, 1 H); 7.80; 7.8; (2 d, 4 H); 7.9 (m, 4 H); 12.8 (s, 1 H)
3		448.97	448.15 451.10	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5-3.9 (m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.80; 7.7; 7.8; 7.9 (4 d, 8 H); 10.9 (s, 1 H)

4		530.52	418.18 (ES-)	
5		545.54	ES- 430.17	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.4-3.8 (2m, 2 H); 4.08 (d, 1 H); 7.2 (m, 4 H); 7.45 (m, 2 H); 8.1 (dd, 1 H); 8.45 (a, 1 H); 10.8 (a, 1 H)
6		482.01	481.14	1.15-2.05 (4 m, 12 H); 2.9-3.5 (nm, aprox. 8 H, solapación con agua); 3.85 (m, 1 H); 4.0 (d, 1 H); 7.48; 7.5; 7.81; 7.7 (4 d, 8 H)
7		477.03	477.7	1.15-2.05 (m m, 12 H); 2.9-3.5 (nm, aprox. 8 H, solapación con agua); 4.85 (m, 1 H); 7.48; 7.5; 7.85; 7.72 (4 d, 8 H)
8		530.52	418.14	1.2-2.1 (4 m, 12 H); 2.9-4.3 (nm, aprox. 3 H, solapación con agua); 7.3; 7.45; 7.85; 8.70 (4 m, 8 H); 12.8 (a, 1H)
9		545.54	431.15	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.55 (m, 1 H); 3.8 (m, 1 H); 4.1 (d, 1 H); 7.35; 7.45; 7.8; 8.70 (4 d, 8 H); 10.8 (a, 1H)
10		445.54	446.1 447.1	

11		480.55	481.2 482.2	1.1-1.85 (4m, 12 H); 3.45 (m, 1 H); 3.7 (m, 1 H); 3.8 (s, 2 H); 4.05 (d, 1 H); 7.0 (m, 4 H); 7.1 (m, 2 H); 7.7 (m, 2 H); 10.8 (s, 1 H).
12		513.54	514.18 515.2	
13		528.55	529.2 530.2	1.1-2.0 (4m, 12 H); 3.45 (m, 1 H); 3.7 (m, 1 H); 4.07 (d, 1 H); 7.0 (d, 2 H); 7.17 (s, 4 H); 7.7 (d, 2 H); 10.8 (s, 1 H).
14		448.9728	448.15.45 1.10	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5- 3.8 (2m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.55-7.9 (3 m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
15		448.9728	448.15.45 1.10	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5- 3.8 (2m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.55-7.9 (3 m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
16		500.8157	501.18	1.25 (d, 6 H); 1.2-1.7 (m, 11 H); 2.05 (m, 1 H); 3.44; 4.20; 4.80 (3 m, 3-4 H); 7.8; 7.7 (dd, 4 H); 7.57 (m, 4 H); 8.8 (s, 1 H); 12.8 (s, 1 H)

17		515.8334	518.19	1.25 (d, 6 H); 1.1-1.85 (m, 12 H); 3.55; 3.75; 4.12; 4.91 (4 m, 4 H); 7.5-7.88 (2 dd, 8 H)
18		512.5524	513.13	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.50; 3.75; 4.11; 4.83 (4 m, 5 H); 7.2 (d, 2 H); 7.8 (m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.8 (s, 1 H).
19		466.8253	460.08	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.50; 3.75; 4.15 (3 m, 3 H); 7.5 (d, 2 H); 7.9 (m, 6 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H).
20		448.5174	448.24	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.50; 3.75; 4.10 (3 m, 3 H); 7.0-7.7 (4 m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H).
21		448.5174	448.21	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.50; 3.75; 4.10 (3 m, 3 H); 7.0-7.7 (4 m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
22		488.51	500.18	1.2-1.7 (m, 11 H); 2.05 (m, 1 H); 3.5 (m, +- 2 H); 4.2 (d, 1 H); 7.15-7.80 (4 m (dd), 8 H); 12.7 (s, 1 H)

23		514.5247	515.21	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.90 (s, 1 H); 3.75, 4.10 (s m, 3 H); 7.1-7.9 (4 m (d), 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
24		399.5129	400.24	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5-3.8 (2 m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.4-8.0 (m, 9 H)
25		414.5275	415.29	1.1-2.0 (4 m, 12 H); 3.5-3.8 (2 m, 2 H); 4.15 (d, 1 H); 7.4-8.0 (m, 9 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
26		455.5368	456.30	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.50; 3.75, 4.10 (s m, 3 H); 7.2 (m, 4 H); 7.8-8.0 (dd, 4 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (s, 1 H)
27		413.4983	414.14	1.2-1.7 (m, 11 H); 2.05 (m, 1 H); 3.5 (m, 4 H); 4.3 (d, 1 H); 7.5-7.9 (8 m, 7 H); 8.7 (s, 1 H)
28		428.511	429.21	1.1-2.0 (m, 12 H); 3.80; 3.75, 4.10 (s m, 3 H); 7.5-8.0 (7 m, 8 H); 10.9 (s, 1 H)

29		478.5438	479.22	1.0-1.85 (m) y 2.8-4.05 (m, conjuntamente 14 H); 3.7 (s, 3 H); 6.7 - 7.8 (m, 8 H); 8.9 (s, 1 H); 10.9 (2 s, 1 H)
----	---	----------	--------	--

Ejemplos farmacológicos

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de colagenasa-1 humana (MMP-1).

5 Esta proteína es obtenida en forma de una proenzima inactiva de la empresa Biocol, Potsdam (catálogo nº MMP1). Activación de la proenzima:

Se incuban 2 partes en volumen de proenzima a 37°C durante 1 hora, con 1 parte en volumen de solución de APMA. La solución de APMA se prepara a partir de una solución de 10 mmol/l de acetato de p-aminofenilmercúrico en 0,1 mmol/l de NaOH diluyendo con 3 partes en volumen de tampón de Tris/HCl, pH 7,5 (véase con posterioridad). El pH se ajusta entre 7,0 y 7,5 añadiendo 1 mmol/l de HCl. Después de que la enzima ha sido activada, se diluye con el tampón de Tris/HCl hasta una concentración de 2,5 µg/ml.

15 Con el fin de medir la actividad enzimática, se incuban 10 µl de solución enzimática durante 15 minutos con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido (reacción 1). Con el fin de medir la actividad inhibidora enzimática, se incuban 10 µl de solución enzimática con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contiene el inhibidor enzimático (reacción 2).

20 Tanto en el caso de la reacción 1 como en el caso de la reacción 2, la reacción enzimática es verificada por espectroscopía de fluorescencia (328 nm (extinción)/393 nm (emisión)) después de añadir 10 µl de una solución acuosa al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contiene 3 mmol del sustrato/l.

La actividad enzimática se presenta como aumento en extinción/minuto.

25 El efecto inhibidor se calcula como el porcentaje de la inhibición usando la siguiente fórmula:

$\% \text{ inhibición} = 100 - [(\text{aumento de la extinción/minuto en reacción 2})/(\text{aumento de la extinción/minuto en reacción 1}) \times 100]$.

La IC_{50} , es decir, la concentración inhibidora que es necesaria para una inhibición del 50% de la actividad enzimática, se determina gráficamente representando gráficamente los porcentajes de las inhibiciones a diferentes concentraciones de inhibidor.

La solución tamponante contiene 0,05% de Brij (Sigma, Deisenhofen, Alemania) y también 0,1 moles de Tris/HCl/l, 0,1 mol de NaCl/l, 0,01 mol de $CaCl_2/l$ (pH = 7,5).

10 La solución enzimática contiene 2,5 μg del dominio enzimático/ml.

La solución de sustrato contiene 0,03 mmol del sustrato fluorogénico (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂/l (Bachem, Heidelberg, Alemania).

15 Preparación y determinación de la actividad enzimática, del dominio catalítico de estromelisina humana (MMP-3) y colagenasa neutrófila (MMP-8).

Las dos enzimas, es decir, estromelisina (MMP-3) y colagenasa neutrófila (MMP-8) fueron preparadas como se describe por Ye et al. (Biochemistry; 31 (1992) páginas 11231-11235). Con el fin de medir la actividad enzimática o el efecto inhibidor sobre la enzima, se incubaron 10 μl de solución enzimática durante 15 minutos con 10 μl de solución tamponada al 3% (v/v) de dimetilsulfóxido que contenía el inhibidor enzimático, cuando fuera apropiado. Después de que se añadieron 10 μl de una solución acuosa al 3% (v/v) de dimetilsulfóxido que contenía 1 mmol de sustrato/l, la reacción enzimática se verificó por espectroscopía de fluorescencia (328 nm (ex)/393 nm (em)).

25 La actividad enzimática se presenta como un aumento en extinción/minuto. Los valores de IC_{50} recogidos en la Tabla 2 se determinaron como las concentraciones inhibidoras que en cada caso dieron lugar a que la enzima fuera inhibida en un 50%.

30 La solución tamponante contenía 0,05% de Brij (Sigma, Disenhofen, Alemania) así como 0,1 moles de Tris/HCl/l, 0,1 mol de NaCl/l, 0,01 mol de $CaCl_2/l$ y 0,1 mol de piperazino-N,N'-bis[ácido 2-etanosulfónico]/l (pH = 7,5). La solución enzimática de MMP-3 contenía 2,3 μg , y la solución enzimática de MMP-8 contenía 0,6 μg de uno de los dominios enzimáticos/ml preparado como se describe por Ye et al. La solución del sustrato contenía 1 mmol de sustrato

fluorógeno (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂/I (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de colagenasa-3 humana (MMP-13).

5 Esta proteína se obtuvo en forma de una proenzima inactiva de la empresa INVITEX, Berlin (catálogo nº 30.100.803). Activación de la proenzima:

Se incubaron 2 partes en volumen de proenzima, a 37°C durante 1,5 horas, con 1 parte en volumen de solución de APMA. La solución de APMA se preparó a partir de una solución de 10 mmol/l de acetato p-aminofenilmercúrico en 0,1 mmol/l de NaOH diluyendo la solución con 3 partes en volumen de tam-
10 pón de Tris/HCl, pH 7,5 (véase con posterioridad). El pH se ajustó entre 7,0 y 7,5 añadiendo 1 mmol/l de HCl. Después de que la enzima se activó, se diluyó con el tampón de Tris/HCl hasta una concentración de 1,67 µg/ml.

Con el fin de medir la actividad enzimática, se incubaron 10 µl de solu-
15 ción enzimática durante 15 minutos con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido (reacción 1). Con el fin de medir la actividad inhibidora enzimática, se incubaron 10 µl de solución enzimática con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contenía el inhibidor enzimático (reacción 2).

20 Tanto en el caso de la reacción 1 como en el caso de la reacción 2, la reacción enzimática se verificó por espectroscopía de fluorescencia (328 nm (extinción)/393 nm (emisión)) después de que se añadieron 10 µl de una solución acuosa al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contenía 0,075 mmol del sustrato/l.

25 La actividad enzimática se presentó como un aumento en extinción/minuto.

El efecto del inhibidor se calculó como un porcentaje de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

30 % inhibición = 100 - [aumento de extinción/minuto en reacción 2] / [aumento de extinción/minuto en reacción 1) x 100].

La IC₅₀, es decir, la concentración de inhibidor que es necesaria para una inhibición de 50% de la actividad enzimática, se determinó gráficamente representando los porcentajes de las inhibiciones a diferentes concentraciones de inhibidor.

La solución tamponante contenía 0,05% de Brij (Sigma, Disenhofen, Alemania) y también 0,1 mol de Tris/HCl, 0,1 mol de NaCl, 0,01 mol de CaCl_2 /l (pH = 7,5). La solución enzimática contenía 1,67 μg del dominio enzimático/ml. La solución de sustrato contenía 0,075 mmol del sustrato fluorógeno
5 (7-metoxicumarin-4-il)-acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂/l (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de gelatinasa A humana (MMP-2).

Esta proteína se obtuvo en forma de una proenzima inactiva a partir de
10 la empresa INVITEX, Berlin (catálogo nº 30.100.602). Activación de la proenzima:

Se incubaron 2 partes en volumen de proenzima a 37°C durante 0,5 horas con 1 parte en volumen de solución de APMA. La solución de APMA se preparó a partir de una solución de 10 mmol/l de acetato p-aminofenilmercúrico
15 en 0,1 mmol/l de NaOH dividiéndola con 3 partes en volumen de tampón de Tris/HCl, pH 7,5 (véase con posterioridad). El pH se ajustó entre 7,0 y 7,5 añadiendo 1 mmol/l de HCl. Después de que la enzima se activó, se diluyó con el tampón de Tris/HCl hasta una concentración de 0,83 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Con el fin de medir la actividad enzimática, se incubaron 10 μl de la solución enzimática durante 15 minutos con 10 μl de una solución tamponada al 3%
20 (v/v) de dimetil-sulfóxido (reacción 1). Con el fin de medir la actividad inhibidora enzimática, se incubaron 10 μl de solución enzimática con 10 μl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contenía el inhibidor enzimático (reacción 2).

Tanto en el caso de la reacción 1 como en el caso de la reacción 2, la
25 reacción enzimática se verificó por espectroscopia de fluorescencia (328 nm (extinción)/393 nm (emisión)) después de que se hubieron añadido 10 μl de una solución acuosa al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contenía 0,3 mmol del sustrato/l.

La actividad enzimática se presentó como un aumento de extinción/minuto.
30

El efecto del inhibidor se calculó como el porcentaje de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

% inhibición = $100 - \frac{[(\text{aumento de extinción/minuto en reacción 2})/(\text{aumento de extinción/minuto en reacción 1}) \times 100]}{1}$.

La IC₅₀, es decir, la concentración de inhibidor que es necesaria para una inhibición del 50% de la actividad enzimática, se determinó gráficamente representando el porcentaje de las inhibiciones a diferentes concentraciones de inhibidor.

La solución tamponante contenía 0,05% de Brij (Simga, Deisenhofen, Alemania) y también 0,1 mmol de Tris/HCl/l, 0,1 mol de NaCl/l, 0,01 mol de CaCl₂/l (pH = 7,5). La solución enzimática contenía 0,83 µg de dominio enzimático/ml. La solución de sustrato contenía 0,3 mmol del sustrato fluorógeno (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil-ala-Arg-NH₂/l (Bachem, Heidelberg, Alemania).

Determinación de la actividad enzimática del dominio catalítico de gelatinasa B humana (MMP-9).

Esta proteína se obtuvo como una proenzima inactiva de la empresa Roche, Mannheim (catálogo nº 1.758.896). Activación de la proenzima:

Se incubaron 2 partes en volumen de proenzima, a 37°C durante 4 horas, con 1 parte en volumen de solución de APMA. La solución de APMA se preparó a partir de una solución de 10 mmol/l de acetato p-aminofenilmercúrico en 0,1 mmol/l de NaOH diluyéndola con 3 partes en volumen de tampón de Tris/HCl, pH 7,5 (véase con posterioridad). El pH se ajustó entre 7,0 y 7,5 añadiendo 1 mmol/l de HCl. Después de que la enzima se hubo activado, se diluyó con el tampón de Tris/HCl hasta una concentración de 4,2 mU/ml.

Con el fin de medir la actividad de la enzimas, se incubaron 10 µl de enzima durante 15 minutos con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido (reacción 1). Con el fin de medir la actividad inhibidora enzimática, se incubaron 10 µl de solución enzimática con 10 µl de una solución tamponada al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido que contenía el inhibidor enzimático (reacción 2).

Tanto en el caso de la reacción 1 como en el caso de la reacción 2, la reacción enzimática se verificó por espectroscopia de fluorescencia (328 nm (extinción)/393 nm (emisión)) después de que se hubieron añadido 10 µl de una solución acuosa al 3% (v/v) de dimetil-sulfóxido, que contenía 0,15 mmol del sustrato/l.

La actividad enzimática se presentó como un aumento en extinción/minuto.

El efecto inhibitor se calculó como el porcentaje de inhibición de acuerdo con la siguiente fórmula:

5 % de inhibición = $100 - \frac{[(\text{aumento de extinción/minuto en reacción 2})/(\text{aumento de extinción/minuto en reacción 1})] \times 100}{1}$.

La IC₅₀, es decir, la concentración de inhibidor que es necesaria para una inhibición del 50% de la actividad enzimática, se determinó gráficamente representando los porcentajes de inhibiciones a diferentes concentraciones de
10 inhibidor.

La solución tamponante contenía 0,05% de Brij (Sigma, Deisenhofen, Alemania) y también 0,1 mol de Tris/HCl, 0,1 mol de NaCl, 0,01 mol de CaCl₂/l (pH = 7,5). La solución enzimática contenía 4,2 mU del dominio enzimático/ml. La solución de sustrato contenía 0,15 mmol del sustrato fluorógeno (7-metoxicumaril(n-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrofenil)-L-2,3-
15 diaminopropionil-ala-Arg-NH₂/l (Bachem, Heidelberg, Alemania).

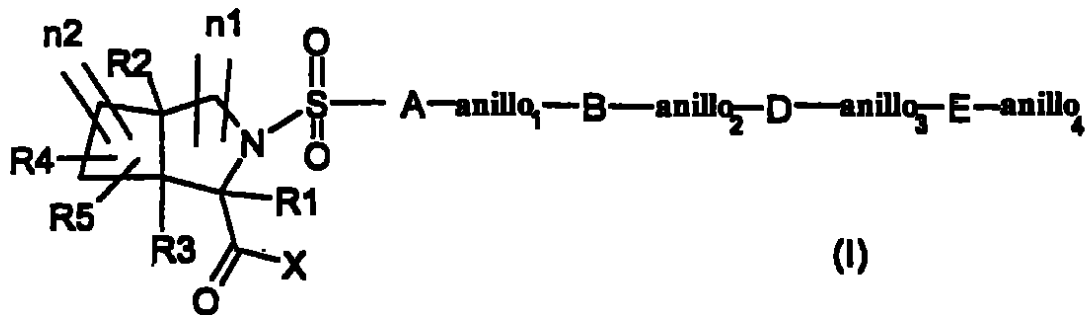
La Tabla 3 siguiente muestra los resultados.

Tabla 3:

Ejemplo	MMP-1 IC ₅₀ [nM]	MMP-2 IC ₅₀ [nM]	MMP-3 IC ₅₀ [nM]	MMP-8 IC ₅₀ [nM]	MMP-9 IC ₅₀ [nM]	MMP-13 IC ₅₀ [nM]
3	400	30	40	3	100	3
5	70	2	28	2,5	1,2	1,8
7	600	4	65	13	3	7
9	1000	20	160	22	12	21
11	220	2	25	2,5	2	1,5
13	180	2,6	30	4	2	2
14	400	2	25	2,2	3,5	2
15	6000	2300	10000	2000	4000	2300
19	2100	3	59	10	5	3
20	41	2	26	3	2	2
21	21	1,5	23	2,3	0,45	1,3
23	290	2	50	9	2	2,1
26	450	3	41	16	3	3

REVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación y/o una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la cual

A es alquileo (C_0-C_4),

10 B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquileo (C_0-C_4) o el radical -B1-B2-B3- en el cual

B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

con la condición de que la suma de n y m ascienda a cero, 1 ó 2, y

15 B2 es

1) $-C(O)-$,

2) alquilenilo (C_2-C_4),

3) $-S(O)_o-$, en el que o es el número entero cero, 1 ó 2,

4) $-N(R6)-$, en el que R6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,

20 5) $-N(R6)-C(Y)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,

6) $-C(Y)-N(R6)-$, en la que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,

7) $-N(R6)-SO_2-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,

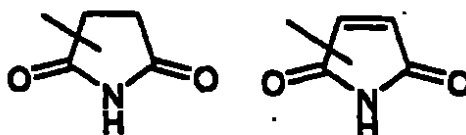
25 8) $-SO_2-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,

9) $-N(R6)-SO_2-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,

10) $-N(R6)-C(Y)-N(R6)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,

- 11) $-O-C(O)-N(R6)-$,
 12) $-NH-C(O)-O-$,
 13) $-O-$,
 14) $-C(O)-O-$,
 5 15) $-O-C(O)-$,
 16) $-O-C(O)-O-$,
 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
 10 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
 22) $-N(R6)-C(O)-CH_2-O-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
 23) $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es el número entero 2 ó 3, o
 24) $-O-(CH_2)_m-N(R6)-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se
 15 definió anteriormente,
 25) $-N(R6)-(CH_2)_m-O-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se
 definió anteriormente,
 26) $-N(R6)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
 27) $-N=N-$,
 20 28) $-N(R6)-CH=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
 29) $-N=CH-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es
 $-NH-R6$,
 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es
 25 $-NH-R6$, o
 32) alquilileno (C_2-C_6),
 y anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente
 unos de otros,
 1) un enlace covalente,
 30 2) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independiente-
 mente uno de otro, una, dos o tres veces con G, o
 3) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het está sin sustituir o
 sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G,
 el anillo4 es

- 1) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G,
 2) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G, o
 5 3) es uno de los siguientes radicales



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos una vez con G,

- G es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) halógeno,
 - 10 3) $=O$,
 - 4) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una, dos o tres veces con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
 - 5) arilo (C_6-C_{14}),
 - 15 6) un anillo Het,
 - 7) $-C(O)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es
 - a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o
 - 20 b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
 - 8) $-C(S)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,
 - 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, en el que R_{11} es
 - a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{14}), o un anillo Het, o
 - 25 b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
 - 10) $-C(S)-NHR_{11}$, en el que R_{11} es como se definió anteriormente,
 - 11) $-O-R_{12}$, en el que R_{12} es
 - a) un átomo de hidrógeno,
 - 30 b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o susti-

- tuido una, dos o tres veces, con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
- 5 c) arilo (C_6-C_{14}),
 d) un anillo Het,
 e) $-C(O)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es
 e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o
 e)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
- 10 f) $-C(S)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es como se definió anteriormente,
 g) $-C(O)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es
 g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o
 g)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o
 h) $-C(S)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es como se definió anteriormente,
- 15 12) $-C(O)-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,
 20 13) $-S(O)_p-R_{12}$, en el que R_{12} es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero, 1 ó 2,
 14) $-NO_2$,
 15) $-CN$,
 16) $-N(R_{15})-R_{12}$, en el que R_{15} es
 25 16)1) un átomo de hidrógeno,
 16)2) alquilo (C_1-C_6), o
 16)3) $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, y R_{12} es como se definió anteriormente, o
 30 17) $-SO_2-N(R_{12})-R_1$, en el que R_{12} es como se definió anteriormente y R_1 es como se define con posterioridad,
 X es $-OH$ o $-NH-OH$,
 n1 es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

n_2 es el número entero cero, 1, 2, 3 ó 4, con la condición de que la suma de n_1 y n_2 ascienda a 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

- 5 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
- 3) $-C(O)-O-R_8$, en el que R_8 es
 - 10 3)1) un átomo de hidrógeno,
 - 3)2) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, o está sustituido una a cinco veces con flúor, o
 - 15 3)3) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het,
 - 4) $-O-R_8$, en el que R_8 tiene el significado anteriormente mencionado, o
 - 5) cicloalquilo (C_3-C_6).

20 2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la cual

A es alquilenio (C_0-C_4),

B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquilenio (C_0-C_4) o el radical $-B_1-B_2-B_3-$ en el cual

B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

25 B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

con la condición de que la suma de n y m ascienda a cero, 1 ó 2, y

B2 es

- 1) $-C(O)-$,
- 2) alquenileno (C_2-C_4),
- 30 3) $-S(O)_o-$, el que o es el número entero cero, 1 ó 2,
- 4) $-N(R_6)-$, en el que R_6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,
- 5) $-N(R_6)-C(Y)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R_6 es como se definió anteriormente,

- 6) $-C(Y)-N(R6)$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 7) $-N(R6)-SO_2-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 8) $-SO_2-N(R6)$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 5 9) $-N(R6)-SO_2-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 10) $-N(R6)-C(Y)-N(R6)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R6 es como se definió anteriormente,
- 11) $-O-C(O)-N(R6)-$,
- 12) $-NH-C(O)-O-$,
- 10 13) $-O-$,
- 14) $-C(O)-O-$,
- 15) $-O-C(O)-$,
- 16) $-O-C(O)-O-$,
- 17) $-O-CH_2-C(O)-$,
- 15 18) $-O-CH_2-C(O)-O-$,
- 19) $-O-CH_2-C(O)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 20) $-C(O)-CH_2-O-$,
- 21) $-O-C(O)-CH_2-O-$,
- 22) $-N(R6)-C(O)-CH_2-O-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 20 23) $-O-(CH_2)_n-O-$, en el que n es el número entero 2 ó 3, o
- 24) $-O-(CH_2)_m-N(R6)-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 25) $-N(R6)-(CH_2)_m-O-$, en el que m es el número entero 2 ó 3 y R6 es como se definió anteriormente,
- 25 26) $-N(R6)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 27) $-N=N-$,
- 28) $-N(R6)-CH=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 29) $-N=CH-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente,
- 30) $-N(R6)-C(R7)=N-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$,
- 30 31) $-N=C(R7)-N(R6)-$, en el que R6 es como se definió anteriormente y R7 es $-NH-R6$, o
- 32) alquilileno (C_2-C_6),

anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

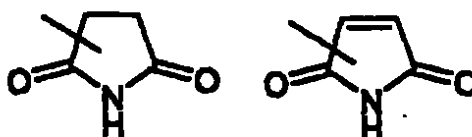
- 1) un enlace covalente,
- 2) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente uno de otro, una, dos o tres veces con G, o
- 3) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es un radical de la serie de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G,

el anillo4 es

- 1) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es un radical de la serie fenilo, naf-

tilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo y fluorenilo, y estos radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G,

- 2) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es un radical de la serie acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazino, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazino, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazino, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una, dos o tres veces con G, o
- 3) es uno de los siguientes radicales



y estos radicales están sin sustituir o sustituidos una vez con G,

- G es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) halógeno,
 - 5 3) =O,
 - 4) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una, dos o tres veces, con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 10 5) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es como se definió anteriormente,
 - 6) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 7) $-C(O)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es
 - 15 a) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente, o
 - b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 20 8) $-C(S)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,
 - 9) $-C(O)-NH-R_{11}$, en el que R_{11} es
 - 25 a) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente, o
 - b) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
 - 10) $-C(S)-NH-R_{11}$, en el que R_{11} es como se definió anteriormente,
 - 11) $-O-R_{12}$, en el que R_{12} es
 - 30 a) un átomo de hidrógeno,

- 5 b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het son como se definieron anteriormente,
- c) arilo (C_6-C_{14}), en el que el arilo es como se definió anteriormente,
- d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 10 e) $-C(O)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es
- e)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente,
- 15 e)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente,
- f) $-C(S)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es como se definió anteriormente,
- 20 g) $-C(O)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es
- g)1) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con cicloalquilo (C_3-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente,
- 25 g)2) arilo (C_6-C_{14}) o un anillo Het, en el que el arilo y el anillo Het se definen como anteriormente, o
- h) $-C(S)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es como se definió anteriormente,
- 30 12) $-C(O)-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,
- 13) $-S(O)_p-R_{12}$, en el que R_{12} es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero, 1 ó 2,
- 14) $-NO_2$,
- 15) $-CN$, o

- 16) -N(R15)-R12, en el que R15 es
- 16)1) un átomo de hidrógeno,
- 16)2) alquilo (C₁-C₈) o
- 16)3) -SO₂-alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o
 5 sustituido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₈), alqui-
 nilo (C₂-C₈), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het, y R12 es como se
 definió anteriormente,
- 17) -SO₂-N(R12)R1, en el que R12 es como se definió anteriormente
 y R1 se define con posterioridad,
- 10 X es -OH ó NH-OH,
 n1 es el número entero 1 ó 2,
 n2 es el número entero 2 ó 3,
 R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o diferentes y son, independientemente
 unos de otros,
- 15 1) un átomo de hidrógeno,
 2) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido,
 una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo
 (C₆-C₁₄) o un anillo Het,
- 20 3) -C(O)-O-R8, en el que R8 es
 3)1) un átomo de hidrógeno,
 3)2) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o susti-
 tuido, una o dos veces, con cicloalquilo (C₃-C₈), alquinilo
 (C₂-C₈), arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het, o está sustituido una
 a cinco veces con flúor, o
- 25 3)3) arilo (C₆-C₁₄) o un anillo Het,
- 4) -O-R8, en el que R8 tiene el significado anteriormente
 mencionado, o
- 5) cicloalquilo (C₃-C₈).
- 30 3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la cual
 A es alquilenos (C₀-C₄),
 B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,
 alquilenos (C₀-C₄) o el radical -B1-B2-B3- en el cual
 B1 es -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,
con la condición de que la suma de n y m ascienda a cero, 1 ó 2,

y

B2 es

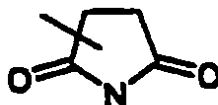
- 5 1) alquileo (C_0-C_2),
- 2) etenileo,
- 3) etinileo,
- 4) $-C(O)-$,
- 5) $-N(R_6)-C(O)-$, en el que R_6 es un átomo de hidrógeno, metilo o etilo,
- 10 6) $-C(O)-N(R_6)-$, en el que R_6 es como se definió anteriormente,
- 7) $-O-$, o
- 8) $-S-$,

anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

- 15 1) un enlace covalente,
- 2) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente uno de otro, una o dos veces con G, o
- 3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie dihidrofuranilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo o tiofenilo, y los radicales están sin sustituir o sustituidos, independientemente
- 20 unos de otros, una o dos veces con G,

el anillo4 es

- 1) fenilo o naftilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente uno de otro, una o dos veces con G,
- 25 2) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofuranilo, dihidrofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces
- 30 con G, o
- 3) el siguiente radical



y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,

G es

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) Br, Cl o F,
- 5 3) alquilo (C_1-C_4), en el que alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con F, fenilo, cicloalquilo C_3 o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 4) fenilo,
- 10 5) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 6) $-C(O)-O-R_{10}$, en el que R_{10} es
 - 15 a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - b) fenilo, o
 - c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 20 7) $-C(O)-NH-R_{11}$, en el que R_{11} es
 - a) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - b) fenilo, o
 - 25 c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 8) $-O-R_{12}$, en el que R_{12} es
 - a) un átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 30 c) fenilo,

- d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- e) $-C(O)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es
- 5 e)1) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- e)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 10 f) $-C(S)-O-R_{13}$, en el que R_{13} es como se definió anteriormente, o
- g) $-C(O)-NH-R_{14}$, en el que R_{14} es
- 15 g)1) alquilo (C_1-C_8), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- g)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 9) $-C(O)-R_{10}$, en el que R_{10} es como se definió anteriormente,
- 20 10) $-S(O)_p-R_{12}$, en el que R_{12} es como se definió anteriormente y p es el número entero 1 ó 2,
- 11) $-NO_2$,
- 12) $-CN$, o
- 13) $-N(R_{15})-R_{12}$, en el que R_{15} es
- 25 13)1) un átomo de hidrógeno, o
- 13)2) alquilo (C_1-C_8) y R_{12} es como se definió anteriormente,
- X es $-OH$ o $-NH-OH$,
- n_1 es el número entero 1 ó 2,
- n_2 es el número entero 2 ó 3,
- 30 R_1 , R_2 y R_3 son en cada caso un átomo de hidrógeno,
- R_4 y R_5 son iguales o diferentes y son, independientemente uno de otro,
- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) metilo,
- 3) etilo, o

4) -OH.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en la cual

5 A es alquileo (C_0-C_4),

B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquileo (C_0-C_4) o el radical -B1-B2-B3- en el cual

B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

10 con la condición de que la suma de n y m ascienda a cero, 1 ó 2, y

B2 es

1) alquileo (C_0-C_2),

2) etenileno, o

3) etinileno,

15 anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

1) un enlace covalente,

2) fenilo, y están sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una o dos veces con G, o

20 3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie dihidrofuranilo, furanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo o tiofenilo, y están sin sustituir o sustituidos, independientemente unos de otros, una o dos veces con G,

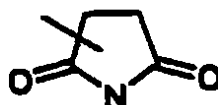
el anillo4 es

25 1) fenilo, y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una o dos veces con G,

2) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofuranilo, dihidrofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

30

3) el siguiente radical



y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,

G es

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 5 2) Br, Cl o F,
- 3) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con Br, Cl, F, cicloalquilo C₃, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 4) fenilo,
- 10 5) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 6) -C(O)-O-R10, en el que R10 es
 - a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 15 b) fenilo, o
 - c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 7) -C(O)-NH-R11, en el que R11 es
 - a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 20 b) fenilo o naftilo, o
 - c) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 25 8) -O-R12, en el que R12 es
 - a) un átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 30 c) fenilo,

- d) un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- e) -C(O)-O-R13, en el que R13 es
- 5 e)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo, naftilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- e)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 10 f) -C(S)-O-R13, en el que R13 es como se definió anteriormente, o
- g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es
- 15 g)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- g)2) fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 9) -C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
- 20 10) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es los números enteros 1 ó 2,
- 11) -NO₂,
- 12) -CN, o
- 13) -N(R15)-R12, en el que R15 es
- 25 13)1) un átomo de hidrógeno, o
- 13)2) alquilo (C₁-C₈) y R12 es como se definió anteriormente,
- X es -OH o -NH-OH,
- n1 es el número entero 2,
- n2 es el número entero 3,
- 30 R1, R2, R3, R4 y R5 son en cada caso un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual

A es un enlace covalente o -CH₂-CH₂-,

B, D y E son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros, alquileo (C_0-C_4) o el radical -B1-B2-B3 en el cual

B1 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1 ó 2,

B3 es $-(CH_2)_m-$, en el que m es el número entero cero, 1 ó 2,

5 con la condición de que la suma de n y m ascienda a cero, 1 ó 2, y B2 es

1) $-C(O)-$,

2) alquilileno (C_2-C_4),

3) $-S(O)_o-$, en el que o es los números enteros cero ó 1,

10 4) $-N(R_6)-C(Y)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno y R6 es un átomo de hidrógeno,

5) $-C(Y)-N(R_6)-$, en el que Y es un átomo de oxígeno y R6 es un átomo de hidrógeno, o

6) $-O-$,

15 anillo1, anillo2 y anillo3 son iguales o diferentes y son, independientemente unos de otros,

1) un enlace covalente

2) fenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una o dos veces con G, o

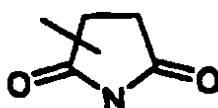
20 3) un anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie furanilo, piridinilo, pirimidinilo o tiofenilo, y está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una o dos veces con G,

el anillo4 es

1) fenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente uno de otro, una o dos veces con G,

25 2) el anillo Het, en el que el anillo Het es un radical de la serie benzofuranilo, dibenzofuranilo, furanilo, 2'-metilbifenil-2-ol, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridotiofenilo, pirrolilo, pirlolidinilo, tiazolilo o tiofenilo y está sin sustituir o sustituido, independientemente unos de otros, una o dos veces con G, o

30 3) el siguiente radical



y este radical está sin sustituir o sustituido una vez con G,

- G es**
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) Br, Cl o F,
 - 3) alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con Br, Cl, F, cicloalquilo C₃, fenilo o un anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente.
- 5
- 4) fenilo,
 - 5) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - 6) -C(O)-O-R10, en el que R10 es
- 10
- a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
 - b) fenilo, o
 - c) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 15
- 7) -C(O)-NH-R11, en el que R11 es
- a) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido, una o dos veces, con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 20
- b) fenilo, o
 - c) el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 8) -O-R12, en el que R12 es
- 25
- a) un átomo de hidrógeno,
 - b) alquilo (C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con halógeno, ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 30
- c) fenilo,
 - d) el anillo Het, en el que el anillo Het se define como anteriormente,
 - e) -C(O)-O-R13, en el que R13 es

- 5 e)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con ciclopropilo, fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- e)2) fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- f) -C(S)-O-R13, en el que R13 se define como anteriormente, o
- g) -C(O)-NH-R14, en el que R14 es
- 10 g)1) alquilo (C₁-C₈), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces con fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, o
- g)2) fenilo o el anillo Het, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente,
- 15 9) -C(O)-R10, en el que R10 es como se definió anteriormente,
- 10) -S(O)_p-R12, en el que R12 es como se definió anteriormente y p es los números enteros cero 1 ó 2,
- 11) -NO₂,
- 20 12) -CN, o
- 13) -N(R15)-R12, en el que R15 es
- 13)1) un átomo de hidrógeno, o
- 13)2) alquilo (C₁-C₈) y R12 es como se definió anteriormente,
- X es -NH-OH,
- 25 n1 es el número entero 2,
- n2 es el número entero 3, y
- R1, R2, R3, R4 y R5 son en cada caso un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que es un compuesto de la serie

30 2-(4'-nitrobifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-(4'-clorobifenil-4-sulfonil)-decahidro-isoquinolino-1-carboxílico,

- 2-(4'-clorobifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,
- trifluoroacetato de ácido 2-(6-fenoxipiridin-6-sulfonil)-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
- 5 trifluoroacetato de 2-(6-fenoxipiridin-3-sulfonil)-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,
- ácido 2-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etanosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
- 2-[2-(4'-clorobifenil-4-il)etanosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)-
- 10 carboxamida,
- trifluoroacetato de ácido 2-[4-(piridin-4-iloxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
- trifluoroacetato de 2-[4-(piridin-4-iloxi)benceno-sulfonil]decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)-carboxamida,
- 15 ácido 2-[4-(4-metoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidro-isoquinolino-1-carboxílico,
- 2-[4-(4-metoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidro-isoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,
- ácido 2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]-bencenosulfonil]decahidro-
- 20 isoquinolino-1-carboxílico,
- 2-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,
- ácido 2-[4'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-sulfonil]-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
- 25 ácido 2-(4'-isopropoxycarbonilaminobifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-carboxílico,
- éster isopropílico de [4'-(1-hidroxicarbamoil-octahidroisoquinolino-2-sulfonil)bifenil-4-il]carboxamida,
- 2-[4'-(2,2,2-trifluoroetoxi)bifenil-4-sulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-
- 30 hidroxi)carboxamida,
- 2-(4'-trifluorometoxibifenil-4-sulfonil)-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,
- 2-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-[4-(4-trifluorometoxifenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

5 2-(bifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-(bifenil-4-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

2-[4-(4-cianofenoxi)bencenosulfonil]-decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida,

ácido 2-(dibenzofuran-2-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-carboxílico,

10 2-(dibenzofuran-2-sulfonil)decahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida, o

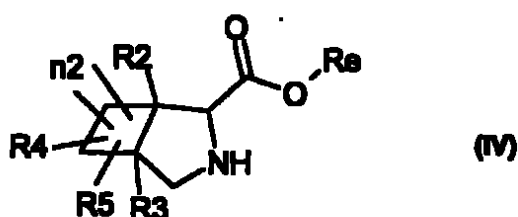
2-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-6-metoxidecahidroisoquinolino-1-(N-hidroxi)carboxamida, y también todas las formas isómeras de los compuestos anteriormente mencionados.

15

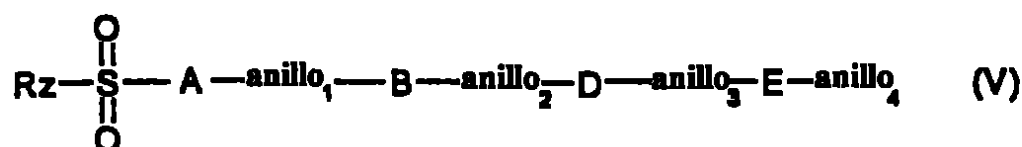
7. Un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,

20

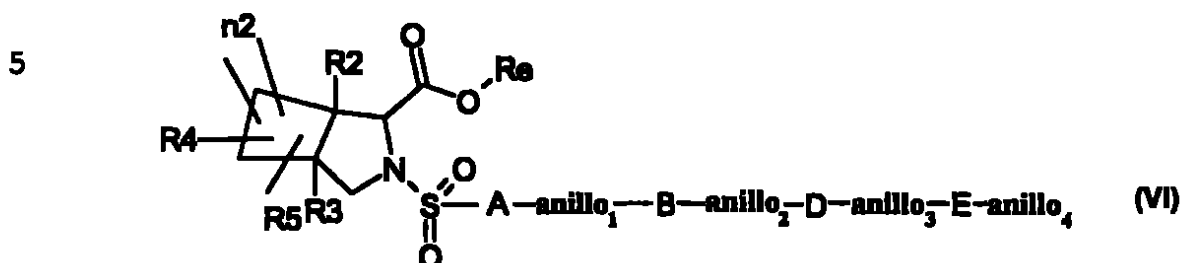


en la que Re es un átomo de hidrógeno o un grupo protector de éster, con un compuesto de la fórmula V



25 en la que A, B, D, E y anillo1, anillo2, anillo3 y anillo4 se definen como en la fórmula I, y en la que Rz es un átomo de cloro, imidazofilo u OH,

en presencia de una base, seguido de sililación con un agente de sililación adecuado, o usando un agente deshidratante adecuado cuando $R_z = OH$, para proporcionar un compuesto de fórmula VI,

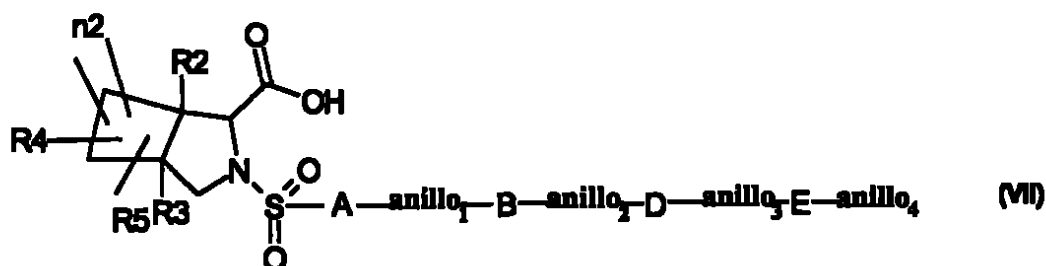


10 en la que A, B, D, E, Re y anillo1, anillo2, anillo3 y anillo4 se definen como anteriormente, y

b) cuando Re = éster, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI preparado como se describió en el apartado a) con una solución de un álcali como NaOH o LiOH, y tratar seguidamente el producto con un ácido, para proporcionar el ácido carboxílico según la invención de fórmula I, en la que X = OH (correspondiente a VII) en la que se han hecho previamente también modificaciones en una de las cadenas laterales de los anillos anillo1-anillo4, cuando sea apropiado; o convertir dicho éster tratándolo con un ácido mineral como ácido clorhídrico, en el ácido carboxílico libre VII

15

20



y seguidamente convertir éste en el ácido hidroxámico según la invención, en el que X = NH-OH, de la fórmula I, o

25 c) usar la formación de sales con ácidos o bases enantiómeramente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales, o derivación con compuestos quirales enantiómeramente puros como aminoácidos, separación de los diastereómeros resultantes y eliminación de los grupos auxiliares quirales, para separar un compuesto de fórmula I preparado como se describió en el procedimien-

to del apartado a), o un precursor adecuado de fórmula I, que surge en formas enantiómeras debido a su estructura química, en los enantiómeros puros, o

- 5 d) aislar el compuesto de fórmula I preparado como se describió en los procedimientos de los apartados b) o c) en forma libre o, cuando están presentes grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente toleradas.

10 8. Un producto farmacéutico, que comprende un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 junto con una sustancia portadora farmacéuticamente adecuada y fisiológicamente tolerada, un aditivo y/o otros compuestos activos y sustancias auxiliares.

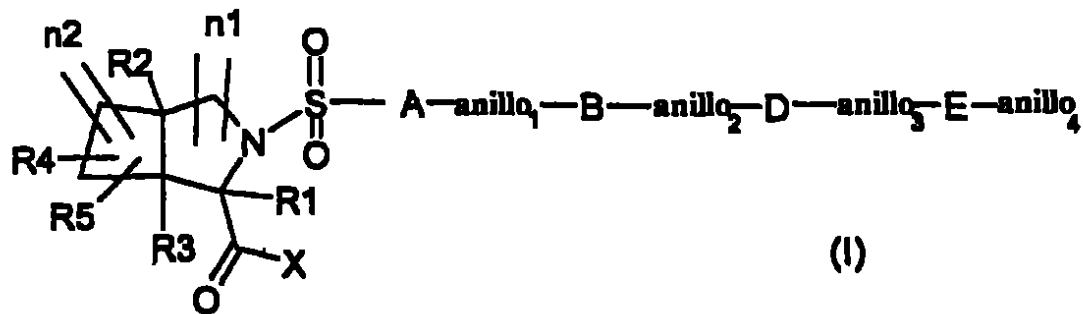
15 9. El uso de un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar un producto farmacéutico para la profilaxis y terapia de enfermedades degenerativas de las articulaciones como osteoartrosis, espondilosis y condrolisis después de un trauma de las articulaciones o un período relativamente largo de inmovilización de las articulaciones a continuación de heridas del menisco o heridas en la rótula o roturas de ligamentos, enfermedades del tejido conjuntivo como colagenosis, enfermedades periodontales, perturbaciones en la curación de heridas y enfermedades crónicas del aparato locomotor como artritis inflamatoria aguda y crónica, inmunológicamente determinada o determinada por el metabolismo, artropatías, mialgias y perturbaciones del metabolismo óseo para el tratamiento de úlceras, aterosclerosis y estenosis, para el tratamiento de inflamaciones, enfermedades cancerígenas, 20 formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia, fallo cardíaco y choque séptico, o para la profilaxis de infartos de miocardio y cerebrales.

Resumen

DERIVADOS DE IMINOÁCIDOS BICÍCLICOS UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS DE MATRIZ

5

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



que son adecuados para producir medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades cuya evolución incluye un aumento de la actividad de metaloproteinasas de matriz. Enfermedades que pertenecen a las mismas son enfermedades degenerativas de las articulaciones, por ejemplo osteoartrosis, espondilosis y condrolisis después de una lesión de las articulaciones o de un período largo de inmovilización de las articulaciones, a continuación de heridas del menisco o heridas en la rótula o roturas de ligamentos, o una enfermedad del tejido conjuntivo como colagenosis, enfermedades periodontales, perturbaciones en la curación de heridas o una enfermedad crónica del aparato locomotor como artritis inflamatoria aguda o crónica, inmunológicamente determinada o determinada por el metabolismo, artropatía, mialgias o perturbaciones del metabolismo óseo o una ulceración, aterosclerosis o estenosis o una enfermedad inflamatoria o enfermedad cancerígena, formación de metástasis tumorales, caquexia, anorexia o choque séptico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 03 December 2004 (03.12.2004)	
Applicant's or agent's file reference 2003/0067	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/010248	International filing date (day/month/year) 14 September 2004 (14.09.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 27 September 2003 (27.09.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
27 Sept 2003 (27.09.2003)	103 44 936.1	DE	17 Nove 2004 (17.11.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer M-Chr. GUILLEMOT (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8838
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

132

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Patentabteilung K 801

Vorg.

TH

Date of mailing (day/month/year)

12 December 2005 (12.12.2005)

Applicant's or agent's file reference
2003/0067

Emp.: 21. Dez. 2005

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/010248

O wv.

O ablegen

O Vert. wie Vorg./angeg.

International filing date (day/month/year)

14 September 2004 (14.09.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 305 6047

Facsimile No.

069 357175

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 305 6047

Facsimile No.

069 357175

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change is to be recorded also in respect of the address for correspondence, as
indicated in the addressee box at the top of this form

4. A copy of this notification has been sent to:



the receiving Office



the designated Offices concerned



the International Searching Authority



the elected Offices concerned



the International Preliminary Examining Authority



other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

V. BLANC

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Telephone No. (41-22) 338 8888

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 2004 / 010248

Internationales Aktenzeichen

(14.09.2004)

Internationales Anmeldedatum

14 SEP 2004

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

2003/0067

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Bicyclische Iminosäurederivate als Inhibitoren von Matrix-Metalloproteinasen

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-8047

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHUDOK, Manfred
Eberlestraße 28
65817 Eppstein/Ts.
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:



Alle Bestimmungsstaaten



Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika



Nur die Vereinigten Staaten von Amerika



Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Deutschland

Telefonnr.:

(069) 305-8047

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MATTER, Hans
Feldberggring 37
63505 Langenselbold
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HOFMEISTER, Armin
Pfaugasse 16
55276 Oppenheim
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐

Alle Bestimmungsstaaten

☐

Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐

Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V

BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐

DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐

KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

☐

RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI

PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		regionale Anmeldung: regionales Amt	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 27. September 2003 (27.09.2003)	10344936.1	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen

☐ Zeile (1)

☐ Zeile (2)

☐ Zeile (3)

☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchearbeiten sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII

ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

☐	Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:	Anzahl der Erklärungen
☐	Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:	
☐	Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:	
☐	Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:	
☐	Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschuldlichkeit	:	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive
Erklärungsblätter): : 4Beschreibung (ohne
Sequenzprotokollanteil): : 52

Ansprüche: : 23

Zusammenfassung: : 1

Zeichnungen: : :

Teillamahl: : 80

Sequenzprotokoll : :

Diesbezügliche Tabellen : :

(für beide, Anzahl der Blätter, soweit
auf Papier eingereicht wird,
unabhängig davon, ob zusätzlich
auch in computer- lesbarer Form
eingereicht wird; siehe unter (c))

Gesamtanzahl: : 80

(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer
Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen(c) ☐ auch in computerisierbarer Form
(Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-

ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:☐ diesbezügliche Tabellen:(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii)
und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)Abbildung der Zeichnungen, die mit der
Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden
Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen
an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl
der beiliegenden Exemplare an)1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung : 12. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : :3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : :4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls
vorhanden): : :5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : :6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende
Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 17. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die
folgende Sprache: : :8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen
oder anderem biologischen Material : :9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form
(Art und Anzahl der Datenträger) : :(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen
Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der
internationalen Anmeldung) : :(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte
angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich,
soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der
internationalen Recherche nach Regel 13ter : :(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die
Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten
Sequenzprotokollen identisch ist (sind) : :10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit
Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) : :(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen
Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als
Teil der internationalen Anmeldung) : :(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte
angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich,
soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der
internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) : :(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die
Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten
Tabellen identisch ist (sind) : :11. ☐ Sonstige (einseln auflisten): : :Sprache, in der die
internationale Anmeldung
eingereicht wird: deutsch**Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag
ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH



Dr. Jacobi

Dr. Then

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser
internationalen Anmeldung:

14 SEP 2004

(14. 09. 04)

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch
fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen
zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:☐ nicht ein-
gegangen:4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten
Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur
Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars
beim internationalen Büro:



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (☒)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(☒)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(☒)
-Descripción de la invención.		()	(☒)
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(☒)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	(☒)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
marzo 24 de 2006