



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 482 T2** 2008.01.10

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 240 161 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 482.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/12877**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 989 987.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/044237**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **21.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 409/12** (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

99124971 **15.12.1999** **EP**

(73) Patentinhaber:

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE; Genentech, Inc., South San
Francisco, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**GADEK, Thomas, Oakland, CA 94611, US;
GOURVEST, Jean-Francois, F-77410 Claye Souilly,
FR; PEYMAN, Anuschirwan, 65779 Kelkheim, DE;
RUXER, Jean-Marie, F-92130 Issy les Moulineaux,
FR; SCHEUNEMANN, Karl-Heinz, 65835
Liederbach, DE**

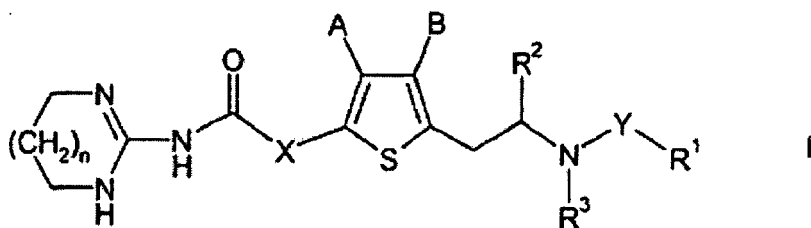
(54) Bezeichnung: **THIENYLALANINDERIVATE ALS INHIBITOREN DER ZELLADHÄSION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



wobei A, B, X, Y, R¹, R², R³ und n die unten angegebenen Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle pharmazeutisch aktive Verbindungen. Sie sind Vitronectin Rezeptor-Antagonisten und Inhibitoren der Zelladhäsion und eignen sich zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die auf der Wechselwirkung zwischen Vitronectin Rezeptoren und deren Liganden in Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Wechselwirkungsprozessen beruhen, oder die durch eine Beeinflussung solcher Wechselwirkungen vermieden, gelindert oder geheilt werden können. Beispielsweise können sie zur Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten und somit zur Behandlung und Vorbeugung von Osteoporose eingesetzt werden oder zur Hemmung unerwünschter Angiogenese oder unerwünschten Wachstums von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, deren Verwendung, insbesondere als aktive Inhaltsstoffe in Arzneimitteln und auch betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese umfassen.

[0002] Menschliche Knochen sind konstanten dynamischen Erneuerungsprozessen unterworfen, welche die Knochenresorption und die Knochenbildung umfassen. Diese Verfahren werden durch Zelltypen kontrolliert, die auf diese Zwecke spezialisiert sind. Die Knochenresorption beruht auf der Zerstörung der Knochenmatrix durch Osteoklasten. Die Mehrzahl der Knochenerkrankungen beruht auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption. Osteoporose ist eine Krankheit, die durch eine geringe Knochenmasse und eine gesteigerte Zerbrechlichkeit der Knochen gekennzeichnet ist, was zu einem erhöhten Risiko für Brüche führt. Sie rührt von einem Defizit an neuer Knochenbildung gegenüber Knochenresorption während des andauernden Umbildungsprozesses her. Die herkömmliche Osteoporosebehandlung umfasst beispielsweise die Verabreichung von Bisphosphonaten, Östrogenen, Östrogen/Progesteron (Hormonersatztherapie oder HET), Östrogenagonisten/antagonisten (selektive Östrogen Rezeptormodulatoren oder SERM), Calcitonin, Vitamin D Analoga, Parathyroidhormon, Wachstumshormon Sekretagoguen oder Natriumfluorid (Jardine et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 31 (1996) 211).

[0003] Aktivierte Osteoklasten sind mehrkernige Zellen, die einen Durchmesser von bis zu 400 µm aufweisen, welche Knochenmatrix entfernen. Aktivierte Osteoklasten heften sich an die Oberfläche der Knochenmatrix und scheiden proteolytische Enzyme und Säuren in die so genannte „Versiegelungszone“ aus, die Region zwischen ihrer Zellmembran und der Knochenmatrix. Die saure Umgebung und die Proteasen verursachen die Zerstörung des Knochens. Die Verbindungen der Formel I hemmen die Knochenresorption durch Osteoklasten.

[0004] Untersuchungen haben ergeben, dass die Anheftung der Osteoklasten an die Knochen durch Integrin Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Osteoklasten kontrolliert wird. Integrine sind eine Rezeptor-Superfamilie, die unter anderem den Fibrinogen Rezeptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ auf Blutplättchen und den Vitronectin Rezeptor $\alpha_{V}\beta_3$ umfasst. Der Vitronectin Rezeptor $\alpha_{V}\beta_3$ ist ein Membranglykoprotein, das auf der Zelloberfläche einer Anzahl von Zellen exprimiert wird, wie etwa Endothelzellen, Zellen der vaskulären glatten Muskulatur, Osteoklasten und Tumorzellen. Der Vitronectin Rezeptor $\alpha_{V}\beta_3$, der auf der Osteoklastenmembran exprimiert wird, kontrolliert die Anheftung an die Knochen und die Knochenresorption und trägt somit zur Osteoporose bei. $\alpha_{V}\beta_3$ bindet in diesem Fall an die Proteine der Knochenmatrix, wie etwa Osteopontin, Knochen Sialoprotein und Thrombospondin, die das Tripeptidmotiv Arg-Gly-Asp (oder RGD) enthalten.

[0005] Horton und Mitarbeiter beschreiben RGD Peptide und einen Anti-Vitronectin Rezeptor Antikörper (23C6), welche die Zahnzerstörung durch Osteoklasten und die Migration von Osteoklasten hemmen (Horton et al., Exp. Cell. Res. 195 (1991) 368). In J. Cell Biol. 111 (1990) 1713 beschreiben Sato et al. Echistatin, ein RGD Peptid aus dem Schlangengift, als wirksamen Inhibitor der Knochenresorption in einer Gewebekultur und als Inhibitor der Anheftung von Osteoklasten an die Knochen. Fisher et al. (Endocrinology 132 (1993) 1411) und Yamamoto et al. (Endocrinology 139 (1998) 1411) konnten bei der Ratte zeigen, dass Echistatin die Knochenresorption auch in vivo hemmt.

[0006] Es wurde ferner gezeigt, dass der Vitronectin Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ auf menschlichen Zellen der vaskulären glatten Muskulatur der Aorta die Migration dieser Zellen in die Neointima stimuliert, was schließlich zu Arteriosklerose und Restenose nach Angioplastie führt (Brown et al., Cardiovascular Res. 28 (1994) 1815). Yue et al. (Pharmacology Reviews and Communications 10 (1998) 9) zeigt die Hemmung einer Neointimabildung unter Verwendung eines $\alpha_v\beta_3$ Antagonisten.

[0007] Brooks et al. (Cell 79 (1994) 1157) zeigten, dass Antikörper gegen $\alpha_v\beta_3$ oder $\alpha_v\beta_3$ Antagonisten ein Schrumpfen von Tumoren durch Induktion der Apoptose von Blutgefäßzellen während der Angiogenese verursachen können. Der Vitronectin Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ spielt auch eine Rolle bei der Entwicklung einer Anzahl weiterer Krebsarten und wird in bösartigen Melanomzellen überexprimiert (Engleman et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 31 (1996) 191). Die Invasivität der Melanome hängt mit dieser Überexpression zusammen (Stracke et al., Encyclopedia of Cancer, Band III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis et al., Clinical Science 91 (1996) 639). Carron et al. (Cancer Res. 58 (1998) 1930) beschreiben die Hemmung des Tumorwachstums und die Hemmung der Hypercalcämie bei einer bösartigen Erkrankung unter Verwendung eines $\alpha_v\beta_3$ Antagonisten.

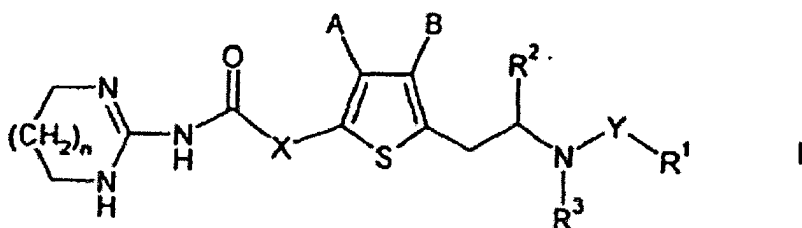
[0008] Friedländer et al. (Science 270 (1995) 1500) beschreiben anti $\alpha_v\beta_3$ Antikörper oder $\alpha_v\beta_3$ Antagonisten, welche die durch bFGF induzierten Angiogeneseprozesse im Auge der Ratte hemmen, eine Eigenschaft, die therapeutisch zur Behandlung von Retinopathien und zur Behandlung von Psoriasis verwendet werden kann. Storgard et al. (J. Clin. Invest. 103 (1999) 47) beschreiben die Verwendung von $\alpha_v\beta_3$ Antagonisten zur Behandlung von arthritischen Erkrankungen.

[0009] Eine Beeinflussung des Vitronectin Rezeptors oder der Wechselwirkungen, an denen dieser beteiligt ist, eröffnet somit die Möglichkeit, unterschiedliche Erkrankungszustände zu beeinflussen, für deren Therapie und Prophylaxe eine bestehende Nachfrage nach geeigneten pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffen besteht.

[0010] EP-A-0820991 beschreibt Phenylpropionsäurederivate, welche Vitronectin Rezeptorantagonisten sind.

[0011] RGD Peptide als Inhibitoren der Knochenresorption, Angiogenese und Restenose werden in WO-A-95/28426 beschrieben. EP-A-528586 und EP-A-528587 offenbaren aminoalkyl-substituierte oder heterocyclisch-substituierte Phenylalaninderivate, und WO-A-95/32710 offenbart Arylderivate als Inhibitoren der Knochenresorption durch Osteoklasten. WO-A-99/32457 offenbart Carbaminesterderivate und WO-A-99/37621 offenbart Sulfonamide, die Vitronectin Rezeptorantagonisten darstellen. Weitere Vitronectin Rezeptorantagonisten werden in WO-A-98/08840 und WO-A-98/18461 offenbart. Thiophenderivate, die eine antagonistische Wirkung gegen den Fibrinogen Rezeptor zeigen werden in WO-A-94/08577 beschrieben. Thiophenderivate als Inhibitoren der Knochenresorption werden in EP-A-960882 und US-A-5703074 beschrieben. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Verbindungen der Formel I besonders starke Inhibitoren des Vitronectin Rezeptors und der Knochenresorption durch Osteoklasten darstellen.

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



wobei

A und B: Wasserstoff darstellen,

X: (C₃-C₆)-Alkandiyli, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkyndiyli ist,

Y: -S(O)₂-, -C(O)-O ist, wobei die divalenten Reste, welche Y repräsentieren, über die freie Bindung auf ihrer rechten Seite an die Gruppe R¹ gebunden sind

R¹: (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-, (C₅-C₁₄)-Aryl oder (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl ist, wobei die Alkyl- und Arylreste einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder unterschiedliche Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl substituiert sein können,

R²: -C(O)R⁴ darstellt,

R³: Wasserstoff darstellt,

R⁴ Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy ist,

n für null, eins oder zwei steht;

in all ihren stereoisomeren Formen und Gemische davon in sämtlichen Verhältnissen sowie deren physiologisch tolerierbare Salze.

[0013] Sämtliche Substituenten und Reste, die mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen können, beispielsweise die Reste A, jedoch auch alle anderen Reste, auf die dieses zutrifft, können unabhängig voneinander die dargestellten Bedeutungen aufweisen. Sie können alle identisch oder voneinander verschieden sein. Gleichmaßen können Heteroatome in heterozyklischen Ringsystemen oder Substituenten in Resten, die mehrfach vorkommen können, in jedem Einzelfall voneinander unabhängig die dargestellten Bedeutungen aufweisen und können alle identisch oder voneinander verschieden sein.

[0014] Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder auf anderen Resten als Substituenten vorkommen, beispielsweise in Alkoxyresten, Alkoxy-carbonylresten oder Arylalkylresten. Substituierte Alkylreste können in jeder geeigneten Position substituiert sein. Beispiele von Alkylresten, die 1 bis 18 Kohlenstoffatome enthalten, sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Hexadecyl und Octadecyl, die n-Isomere all dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, Isodecyl, 3-Methylpentyl, 2,3,4-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl oder tert-Pentyl.

[0015] Eine besondere Gruppe von Alkylresten wird durch die Reste Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl gebildet.

[0016] Die Aussagen bezüglich der Alkylreste betreffen in entsprechender Weise divalente Reste, die sich von gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffen ableiten, einschließlich der Reste Alkandiyl, Alkendiyl und Alkyndiyl sowie Reste, die als divalente oder polyvalente Alkylreste betrachtet werden können, beispielsweise der Alkylanteil in einem substituierten Alkylrest, wie Arylalkyl- oder Hydroxyalkyl-. Beispiele von Alkandiylresten sind Methylen, Ethan-1,1-diyl, Ethan-1,2-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 2,2-Dimethylpropan-1,3-diyl, Hexan-1,6-diyl. Beispiele von Alkendiyl- und Alkyndiylresten sind Ethen-1,2-diyl, Ethyn-1,2-diyl, Prop-1-en-1,3-diyl, Prop-2-en-1,3-diyl, Prop-1-yn-1,3-diyl, Prop-2-yn-1,3-diyl, But-1-en-1,4-diyl, But-2-en-1,4-diyl, But-3-en-1,4-diyl, But-1-yn-1,4-diyl, But-2-yn-1,4-diyl, But-3-yn-1,4-diyl, Pent-1-en-1,5-diyl, Pent-2-en-1,5-diyl, Pent-3-en-1,5-diyl, Pent-4-en-1,5-diyl, Pent-1-yn-1,5-diyl, Pent-2-yn-1,5-diyl, Pent-3-yn-1,5-diyl, Pent-4-yn-1,5-diyl.

[0017] Cycloalkylreste können monozyklisch oder polyzyklisch sein, beispielsweise monozyklisch, bicyklisch oder trizyklisch, d.h. sie können beispielsweise Monocycloalkylreste, Bicycloalkylreste oder Tricycloalkylreste sein, vorausgesetzt, dass sie eine geeignete Anzahl von Kohlenstoffatomen aufweisen und die ihnen zugrunde liegenden Kohlenwasserstoffsysteme stabil sind. Ein bicyklischer oder trizyklischer Cycloalkylrest muss mindestens 4 Kohlenstoffatome enthalten. Vorzugsweise enthält ein bicyklischer oder trizyklischer Cycloalkylrest mindestens 5 Kohlenstoffatome, insbesondere mindestens 6 Kohlenstoffatome und hin bis zu der Anzahl von Kohlenstoffatomen, die in der entsprechenden Definition angegeben ist. Somit umfasst (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl ohne darauf eingeschränkt zu sein beispielsweise (C₃-C₁₄)-Monocycloalkyl, (C₆-C₁₄)-Bicycloalkyl und (C₆-C₁₄)-Tricycloalkyl und (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl umfasst ohne darauf eingeschränkt zu sein beispielsweise (C₃-C₁₂)-Monocycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl und (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl.

[0018] Monozykloalkylreste sind beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cylohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl, Cyclododecyl oder Cyclotetradecyl, welche auch substituiert sein können, zum Beispiel durch (C₁-C₄)-Alkyl. Zu erwähnende Beispiele substituiertes Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

[0019] Bicykloalkylreste und Trizykloalkylreste können gleichermaßen unsubstituiert oder in jeder geeigneten Position substituiert sein, beispielsweise durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere identische oder voneinander verschiedene (C₁-C₄)-Alkylgruppen, beispielsweise Methyl- oder Isopropylgruppen, vorzugsweise Methylgruppen. Die Bindung, über welche der bicyklische oder der trizyklische Rest gebunden ist, kann sich an jeder gewünschten Position des Moleküls befinden, und der Rest kann somit über ein Brückenkopffatom oder ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die Bindung, über welche der Rest gebunden ist, kann sich auch an jeder gewünschten stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer Exo-Position oder einer Endo-Position.

[0020] Beispiele grundlegender Strukturen bicyklischer Ringsysteme sind Norboman (= Bicyclo-[2.2.1]-heptan), Bicyclo-[2.2.2]-octan und Bicyclo-[3.2.1]-octan}. Ein Beispiel eines durch eine Oxogruppe substituierten

Systems ist Camphor (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]-heptan).

[0021] Beispiele grundlegender Strukturen trizyklischer Ringsysteme sind:

Twistan (= Tricyclo-[4.4.0.0^{3,8}]-decan), Adamantan (= Tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]-decan), Noradamantan (= Tricyclo-[3.3.1.0^{3,7}]-nonan), Tricyclo-[2.2.1.0^{2,6}]-heptan, Tricyclo-[5.3.2.0^{4,9}]-dodecan, Tricyclo-[5.4.0.0^{2,9}]-undecan oder Tricyclo-[5.5.1.0^{3,11}]-tridecan. Ein aus Adamantan abgeleiteter Rest kann 1-Adamantyl oder 2-Adamantyl sein.

[0022] Beispiele carbozyklischer Arylreste, die von (C₅-C₁₄)-Arylresten und somit von (C₆-C₁₄)-Arylresten umfasst werden, sind Phenyl, Naphthyl wie etwa 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl, Biphenyl wie etwa 2-Biphenyl, 3-Biphenyl oder 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Carbozyklische (C₆-C₁₂)-Arylreste, insbesondere 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und Phenyl, stellen eine bevorzugte Gruppe carbozyklischer Arylreste dar. Wenn nicht anderweitig angegeben, können sämtliche Arylreste, einschließlich Phenylreste, unsubstituiert oder durch einen oder mehrere, vorzugsweise ein, zwei oder drei identische oder voneinander verschiedene Substituenten substituiert sein. Insbesondere können substituierte Arylreste durch identische oder voneinander verschiedene Reste aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor und Brom, Trifluormethyl, Cyano substituiert sein.

[0023] In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden, wobei die 3-Position und die 4-Position bevorzugt sind. Wenn Phenyl zweifach substituiert ist, können die Substituenten in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position liegen. Vorzugsweise befinden sich die zwei Substituenten in zweifach substituierten Phenylresten in 3,4-Position in Bezug auf die Bindungsstelle. In dreifach substituierten Phenylresten können die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position liegen. In ähnlicher Weise können Naphthylreste und andere Arylreste in jeder gewünschten Position substituiert sein, beispielsweise ein 1-Naphthylrest in der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position, ein 2-Naphthylrest in der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Position.

[0024] Die obigen Aussagen in Bezug auf Arylreste betreffen in entsprechender Weise Arylanteile in Gruppen wie zum Beispiel Arylalkyl. Beispiele von Arylalkylgruppen, die in allen Fällen in den Arylanteilen auch die oben im Bezug auf die Arylgruppen gelisteten Substituenten tragen können, sind Benzyl, 1-Phenylethyl- oder 2-Phenylethyl.

[0025] Optisch aktive Kohlenstoffatome, die in den Verbindungen der Formel I vorkommen, können unabhängig voneinander die R Konfiguration oder die S Konfiguration aufweisen. Die Verbindungen der Formel I können in Form reiner Enantiomere oder reiner Diastereomere oder in Form von Enantiomergemischen vorkommen, beispielsweise in Form von Racematen oder Diastereomergemischen. Die vorliegende Erfindung betrifft sämtliche reinen Enantiomere und Gemische von Enantiomeren sowie reine Diastereomere und Gemische von Diastereomeren. Die Erfindung umfasst Gemische von zwei oder mehr als zwei Stereoisomeren der Formel I und sie umfasst sämtliche Stereoisomerverhältnisse in den Gemischen. Verbindungen der Formel I, die entsprechende strukturelle Einheiten enthalten, können auch als E Isomere oder Z Isomere (oder trans-Isomere oder cis-Isomere) vorliegen. Die Erfindung betrifft sämtliche reine E Isomere, reine Z Isomere, reine cis-Isomere, reine trans-Isomere und E/Z Gemische und cis/trans-Gemische in allen Verhältnissen. Die Erfindung umfasst ferner sämtliche tautomere Formen der Verbindungen der Formel I. Diastereomere, einschließlich E/Z Isomere, können beispielsweise durch Chromatographie in die einzelnen Isomere aufgetrennt werden. Racematen können in die zwei Enantiomere durch herkömmliche Verfahren, zum Beispiel Chromatographie chiraler Phasen oder Auflösung, zum Beispiel durch Kristallisation diastereomerer Salze, die mit optisch aktiven Säuren oder Basen erhalten werden, getrennt werden. Stereochemisch einheitliche Verbindungen der Formel I können auch durch Einsatz stereochemisch einheitlicher Ausgangsmaterialien oder durch Verwendung stereoselektiver Reaktion erhalten werden.

[0026] Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind nicht-toxische Salze, die physiologisch verträglich sind, insbesondere pharmazeutisch einsetzbare Salze. Solche Salze der Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, beispielsweise Carboxylsäuregruppen enthalten, sind zum Beispiel Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze wie etwa beispielsweise Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze und Calciumsalze und auch Salze mit physiologisch verträglichen quaternären Ammoniumionen und saure Additionsalze mit Ammoniak und physiologisch verträgliche organische Amine wie etwa beispielsweise Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin. Basische Gruppen in den Verbindungen der Formel I können saure Additionsalze bilden, beispielsweise mit anorganischen Säuren wie etwa Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure oder mit organischen Carboxylsäuren und Sulfonsäuren wie etwa Essigsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Tartarsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure. Ver-

bindungen der Formel I, die gleichzeitig eine basische und eine saure Gruppe enthalten, beispielsweise eine Carboxylgruppe zusätzlich zu basischen Stickstoffatomen, können als Zwitterionen (oder Betaine oder innere Salze) vorliegen, die gleichermaßen in die vorliegende Erfindung aufgenommen sind.

[0027] Salze der Verbindungen der Formel I können durch dem Fachmann geläufige herkömmliche Verfahren erhalten werden, zum Beispiel durch Kombination einer Verbindung der Formel I mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base in einem Lösemittel oder Verdünnungsmittel oder aus anderen Salzen durch Kationenaustausch oder Anionenaustausch. Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner sämtliche Salze der Verbindungen der Formel I, die, aufgrund geringer physiologischer Verträglichkeit, nicht direkt zur Verwendung in Arzneimitteln geeignet sind, jedoch zum Beispiel als Zwischenprodukte zur Ausführung weiterer chemischer Modifikationen der Verbindungen der Formel I oder als Ausgangsmaterialien zur Herstellung physiologisch verträglicher Salze geeignet sind.

[0028] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner sämtliche Solvate der Verbindungen der Formel I, beispielsweise Hydrate oder Addukte mit Alkoholen sowie auch Derivate der Verbindungen der Formel I wie Ester, Medikamentenvorstufen und weitere physiologisch verträgliche Derivate, als auch aktive Metaboliten der Verbindungen der Formel I. Ein Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Medikamentenvorstufen der Verbindungen der Formel I, welche unter physiologischen Bedingungen zu Verbindungen der Formel I umgewandelt werden können. Ausführlichere Information in Bezug auf Medikamentenvorstufen, d.h. chemisch modifizierte Derivate der Verbindungen der Formel I, die Eigenschaften aufweisen, welche in gewünschter Weise verbessert sind, kann beispielsweise in Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985 oder H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443 gefunden werden. Geeignete Medikamentenvorstufen der Verbindungen der Formel I sind besonders Ester-Medikamentenvorstufen oder Amid-Medikamentenvorstufen von Carboxylsäuregruppen, insbesondere einer COOH Gruppe, die R² darstellt, beispielsweise Alkylester und auch Acyl-Medikamentenvorstufen und Carbamat-Medikamentenvorstufen acylierbarer Stickstoff enthaltender Gruppen wie etwa Aminogruppen oder der in Formel I dargestellte Diazacycloalkanring. Bei den Acyl-Medikamentenvorstufen oder den Carbamat-Medikamentenvorstufen sind ein oder mehrere, zum Beispiel ein oder zwei, Wasserstoffatome an Stickstoffatomen in solchen Gruppen durch eine Acylgruppe oder eine Carbamatgruppe ersetzt. Geeignete Acylgruppen und Carbamatgruppen für die Acyl-Medikamentenvorstufen und Carbamat-Medikamentenvorstufen sind beispielsweise die Gruppen R¹⁰-C(O)- und R¹¹-O-C(O)-, wobei R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl oder (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl darstellt und wobei R¹¹ die für R¹⁰ angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff aufweist.

[0029] Im Fall, dass die Gruppen A und B, welche an den Thiophenring in Formel I gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen, an die sie binden, gebunden sind, ein mit dem Thiophenring fusioniertes aromatisches oder nichtaromatisches Ringsystem bilden, ist dieses aromatische oder nicht-aromatische Ringsystem vorzugsweise ein carbozyklischer Ring wie ein Benzolring oder ein 5-gliedriger, 6-gliedriger oder 7-gliedriger Cycloalkanring, insbesondere bevorzugt ein Benzolring, d.h. der Thiophenring der Formel I wird in diesem Fall vorzugsweise durch einen Benzo[c]thiophenring, einen 5,6-Dihydro-4H-cyclopenta[c]thiophenring, 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[c]thiophenring oder einen 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cyclohepta[c]thiophenring ersetzt.

[0030] Der divalente Rest X ist vorzugsweise (C₃-C₆)-Alkandiyl, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkyndiyl, besonders bevorzugt (C₃-C₆)-Alkandiyl oder (C₃-C₆)-Alkendiyl, insbesondere (C₃-C₆)-Alkandiyl. Die (C₃-C₆) Einheit in einem X repräsentierenden Rest ist vorzugsweise eine (C₄-C₅) Einheit, besonders bevorzugt eine C₄ Einheit. Im Fall, dass X ein Alkendiyl- oder Alkyndiylrest ist, befindet sich die Doppel- beziehungsweise Dreifachbindung vorzugsweise zwischen dem an den Thiophenring gebundenen Kohlenstoffatom in X und dem angrenzenden Kohlenstoff der Kette.

[0031] Der divalente Rest Y ist vorzugsweise -S(O)₂ oder -C(O)-O-, wobei der Rest -C(O)O- an die Gruppe R¹ über die freie Valenz auf dem Sauerstoffatom gebunden ist.

[0032] Der Rest R¹ ist vorzugsweise (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl oder (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, wobei die Alkyl- und Arylreste einschließlich carbozyklischer Arylreste unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder voneinander verschiedene Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl substituiert sind. Besonders bevorzugt ist R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, bicyklisches oder trizyklisches (C₉-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, carbozyklisches (C₆-C₁₂)-Aryl oder carbozyklisches (C₆-C₁₂)-Aryl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei die (C₁-C₈)-Alkyl-, Cycloalkyl- und Arylreste unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder voneinander verschiedene Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano und Trifluormethyl substituiert sind.

[0033] R⁴ ist vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkoxy.

[0034] n ist vorzugsweise gleich 0 oder eins, besonders bevorzugt gleich eins. Das heißt, der Rest des in Formel I dargestellten Diazacycloalkenrings ist vorzugsweise 4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl oder 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl, besonders bevorzugt 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl.

[0035] In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können die verschiedenen Gruppen, Reste und Zahlen unabhängig voneinander die oben angeführten bevorzugten Definitionen annehmen oder können eine oder mehrere spezifische Benennungen aufweisen, die in deren jeweiliger Definition oder in den allgemeinen Erläuterungen der entsprechenden Gruppen und Reste angeführt sind. Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen der Formel I, bei denen einer oder mehrere der Reste bevorzugte Definitionen oder ein oder mehrere spezifische Benennungen aufweisen, die in deren jeweiliger Definition oder in den allgemeinen Erläuterungen angeführt sind, wobei sämtliche Kombinationen dieser bevorzugten Definitionen und spezifischen Benennungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

[0036] Eine Gruppe bevorzugter Verbindungen wird beispielsweise von Verbindungen der Formel I gebildet, wobei

- A, B, X und Y wie oben definiert sind,
- R¹ (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl oder (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl ist, wobei die Alkyl- und Arylreste unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder voneinander verschiedene Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₅-C₁₄)-Aryl substituiert sein können,
- R² -C(O)R⁴ ist,
- R³ Wasserstoff ist,
- R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkoxy ist,
- n null oder eins beträgt,

in all ihren stereoisomeren Formen und Gemische davon in sämtlichen Verhältnissen sowie ihren physiologisch tolerierbaren Salzen.

[0037] Eine Gruppe von besonders bevorzugten Verbindungen wird beispielsweise von Verbindungen der Formel I gebildet, wobei

- die an den Thiophenring der Formel I gebundenen Gruppen A und B Wasserstoff darstellen,
- X (C₃-C₆)-Alkandiyl, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkyndiyl ist,
- Y -S(O)₂- oder -C(O)-O- ist,
- R¹ (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₃-C₁₄)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl oder (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl ist, wobei die Alkyl- und Arylreste unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder voneinander verschiedene Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl substituiert sein können,
- R² -C(O)R⁴ ist,
- R³ Wasserstoff ist,
- R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₅)-Alkoxy ist und
- n gleich eins ist,

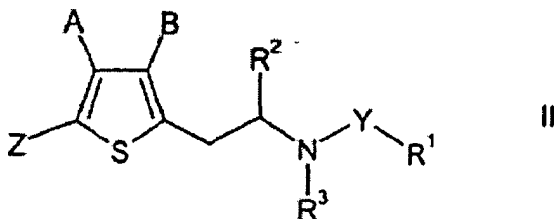
in all ihren stereoisomeren Formen und Gemische davon in sämtlichen Verhältnissen sowie ihren physiologisch tolerierbaren Salzen.

[0038] Ferner sind bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung solche Verbindungen, bei denen das asymmetrische Kohlenstoffatom in der Formel I, an das die Gruppen R² und R¹-Y-N(R³)- gebunden sind, eine S Konfiguration annimmt sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

[0039] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Herstellungsverfahren, durch welche die Verbindungen der Formel I erhältlich sind und welche die Ausführung eines oder mehrerer der unten beschriebenen Syntheseschritte umfassen. Die Verbindungen der Formel I können im Allgemeinen beispielsweise im Laufe einer konvergenten Synthese hergestellt werden, durch Verbindung zweier oder mehrerer Fragmente, welche retrosynthetisch aus der Formel I abgeleitet werden können. Im Laufe der Herstellung der Verbindungen der Formel I kann es allgemein von Vorteil oder erforderlich sein, funktionelle Gruppen, die zu unerwünschten Reaktionen oder Nebenreaktionen bei dem jeweiligen Syntheseschritt führen könnten, in Form von Vorläufergruppen einzuführen, welche später in die erwünschten funktionellen Gruppen überführt werden oder die funktionellen Gruppen zeitweise durch eine für das Syntheseproblem geeignete Schutzgruppenstrategie zu blockieren. Sol-

che Strategien sind dem Fachmann hinlänglich bekannt (siehe zum Beispiel Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991). Ms Beispiele für Vorläufergruppen können Nitrogruppen oder Cyanogruppen genannt werden, welche später durch Reduktion, beispielsweise durch katalytische Hydrogenierung, in Aminogruppen beziehungsweise Aminomethylgruppen überführt werden können. Beispiele von Schutzgruppen werden im Folgenden erwähnt.

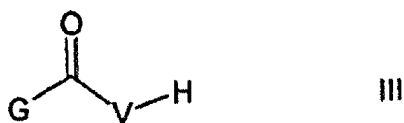
[0040] Beispielsweise kann zur Herstellung einer Verbindung der Formel I ein Baustein der Formel II verwendet werden,



wobei Z eine geeignete Abgangsgruppe wie Chlor, Brom oder Iod darstellt.

[0041] In den Verbindungen der Formel II liegen die Gruppen A, B, Y, R¹, R² und R³ wie oben für die Verbindungen der Formel I definiert vor, jedoch können funktionelle Gruppen wahlweise auch in Form von Vorläufergruppen vorliegen oder durch Schutzgruppen geschützt sein. Insbesondere liegt beispielsweise eine Gruppe R², die in einer Verbindung der Formel I Hydroxycarbonyl (-COOH) darstellt, in einer Startverbindung der Formel II als Ester vor, wie etwa eine tert-Butylester- oder eine Methylester- oder eine Ethylestergruppe. Ferner können insbesondere in den Verbindungen der Formel II die Gruppen R¹ und Y zusammengefasst, d.h. die Gruppe R¹-Y-, ein Wasserstoffatom darstellen oder vorzugsweise eine Aminoschutzgruppe, beispielsweise eine Benzyloxycarbonylgruppe, d.h. die Gruppe R¹-Y-N(R³) in den Verbindungen der Formel II kann auch der Gruppe R³NH- oder vorzugsweise einer geschützten Form dieser entsprechen.

[0042] Eine Verbindung der Formel II wird mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt,



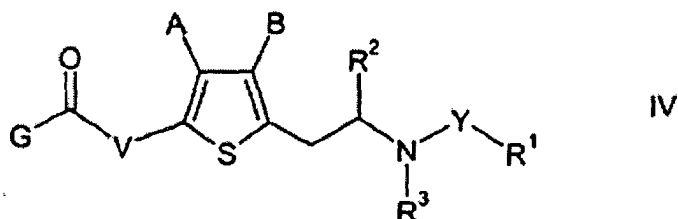
wobei G Wasserstoff oder eine geschützte Hydroxygruppe einer Carboxylsäuregruppe oder eine nucleophil-substituierbare Abgangsgruppe darstellt.

[0043] Das heißt, die Gruppe G-CO- in den Verbindungen der Formel III ist eine Carboxylsäuregruppe oder eine geschützte Carboxylsäuregruppe oder ein aktiviertes Derivat einer Carboxylsäuregruppe. Der divalente Rest V in den Verbindungen der Formel III ist ein divalenter (C₃-C₆)-Alkendiyl- oder (C₃-C₆)-Alkyndiylrest, der eine endständige Doppelbindung oder Dreifachbindung in der endständigen Position aufweist, welche das in Formel III dargestellte Wasserstoffatom trägt, wobei in den Resten V ein Kohlenstoffatom durch ein Heteroatom ersetzt werden kann, das aus der Reihe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt wird und wobei die Reste V durch ein oder zwei identische oder voneinander verschiedene Substituenten aus der Reihe bestehend aus Hydroxy und A substituiert sein können und wobei die funktionellen Gruppen wahlweise auch in Form von Vorläufergruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können.

[0044] Die Kupplungsreaktion der Verbindungen der Formeln II und III wird in Gegenwart eines Metallkatalysators, beispielsweise eines Palladium- oder Kupferkatalysators, durchgeführt, unter Bedingungen, die dem Fachmann geläufig sind und beispielsweise in J. March, Advanced Organic Chemistry, 4. Auflage, J. Wiley, 1992 für metallkatalysierte Kupplungsreaktionen geeignet substituierter Arenen, wie etwa Haloarenen mit Alkenen oder Alkyne beschrieben werden. Die als Katalysatoren verwendeten Metalle können in Form von Komplexen oder Salzen eingesetzt werden, wenn angebracht unter Zugabe von Triarylphosphinen. Beispielsweise kann Palladium(II)acetat als Katalysator verwendet werden. Die Reaktion der Verbindungen der Formeln II und III wird gemeinhin in einem inerten organischen Lösemittel oder Verdünnungsmittel ausgeführt, zum Beispiel Dichlormethan (DCM), Chloroform, Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Toluol, Benzol, Ethylacetat oder einem Gemisch dieser Lösemittel, falls angebracht unter Zugabe einer Base, wie etwa beispielsweise Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butoxid oder Tributylamin und/oder der Zugabe eines Phasentransferkatalysators, wie etwa beispielsweise Tetrabutylammoniumchlorid, bei Tempera-

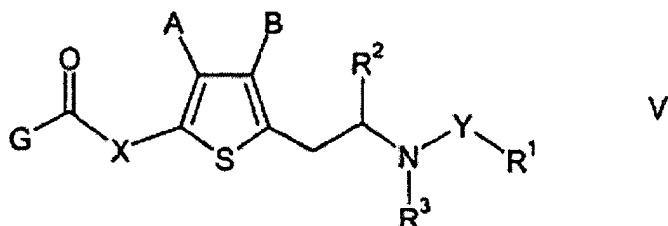
turen von etwa 0°C bis etwa 180°C.

[0045] Aus den Verbindungen der Formeln II und III wird eine Verbindung der Formel IV erhalten,



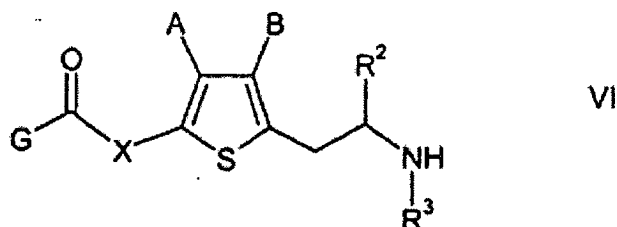
wobei A, B, G, V, Y, R¹, R² und R³ wie für die Formeln II und III definiert vorliegen.

[0046] Wenn eine Verbindung der Formel I hergestellt werden soll, bei der X ein gesättigter Alkandylrest ist, wird die Doppelbindung oder Dreifachbindung in der Gruppe V der Verbindung der Formel IV in eine Einfachbindung umgewandelt, beispielsweise durch katalytische Hydrogenierung in Gegenwart eines Katalysators, wie etwa Palladium oder Aktivkohle in einem geeigneten Lösemittel, wie etwa Methanol, Ethanol oder Essigsäure. Wenn eine Verbindung der Formel I hergestellt werden soll, bei der eine Doppel- oder Dreifachbindung in der Gruppe X an einer Position vorliegt, die nicht der an den Thiophenring angrenzenden Position entspricht, was zu obiger Synthese der Verbindung der Formel IV führt, kann die Doppelbindung oder Dreifachbindung in eine prototropische Umlagerungsreaktion verlagert werden, beispielsweise in Gegenwart einer Base, wobei möglicherweise entstehende Isomergemische zum Beispiel durch HPLC getrennt werden können. Eine Doppel- oder Dreifachbindung in der Gruppe X an anderer Position als der an den Thiophenring angrenzenden kann auch beispielsweise durch eine Dehydrierungs- oder Dehydrohalogenierungsreaktion eingeführt werden, die ausgeführt wird mit einer Verbindung, welche einen Hydroxysubstituenten oder ein oder zwei Halogensubstituenten in der Gruppe V enthält. Verbindungen der Formel IV selbst sowie Verbindungen der Formel IV, bei denen die Gruppe V verändert wurde, werden gemeinsam durch die Formel V repräsentiert

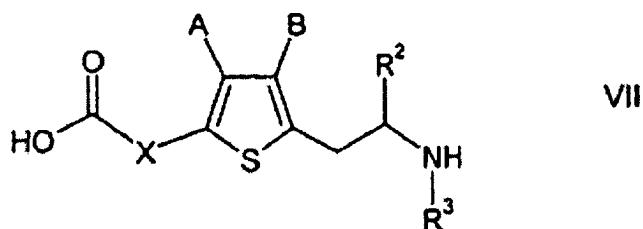


wobei A, B, G, Y, R¹, R² und R³ wie für die Formeln II und III definiert vorliegen und die Gruppe X wie im obigen für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegt, wobei funktionelle Gruppen in X jedoch wahlweise auch in Form von Vorläufergruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können.

[0047] Wenn die Gruppe R¹-Y in einer Verbindung der Formel V für eine Aminoschutzgruppe steht, zum Beispiel Benzyloxycarbonyl, wird die Verbindung der Formel V in eine Verbindung der Formel VI überführt durch Entfernen des Schutzes unter Verwendung von Verfahren, die dem Fachmann geläufig sind, beispielsweise durch katalytische Hydrogenierung im Fall einer Benzyloxycarbonylgruppe. In den Verbindungen der Formel VI liegen A, B, G, X, R² und R³ wie für die Formeln II und III definiert vor.



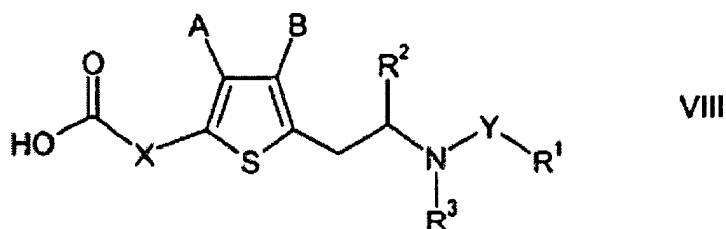
[0048] Wenn es gewünscht ist, eine Verbindung der Formel VI herzustellen, bei der X einen gesättigten Alkandylrest bezeichnet, können die Umwandlung eines ungesättigten Alkandyl- oder Alkyndylrests, der die Gruppe V in einer Verbindung der Formel IV repräsentiert, in einen gesättigten Alkandylrest und die Entfernung des Schutzes einer Benzyloxycarbonyl-geschützten Aminogruppe vorzugsweise gleichzeitig durch katalytische Hydrierung ausgeführt werden. Ferner können im Fall, dass die Gruppe G Benzyloxy bezeichnet und es für das weitere synthetische Verfahren gewünscht ist, die entsprechende freie Carboxylsäure der Formel VII herzustellen,



die Spaltung des Benzylesters zum Erhalt der Carboxylsäure, die Entfernung des Schutzes der Benzyloxycarbonyl-geschützten Aminogruppe und die Umwandlung eines Alkendiyl- oder Alkyndiyllinkers in einen Alkan-diyllinker allesamt gleichzeitig in einem einzigen Schritt durch katalytische Hydrierung ausgeführt werden.

[0049] In den Verbindungen der Formel VII sind A, B, X, R² und R³ definiert wie für die Formel V. Wenn die Gruppe G in einer Verbindung der Formel V oder VI eine andere Schutzgruppe als Benzyloxy ist und es gewünscht ist, die freie Carboxylsäure der Formel VII herzustellen, kann die Entfernung des Schutzes durch andere gängige Standardverfahren erreicht werden, beispielsweise durch Spaltung mit Trifluoressigsäure im Fall, dass G tert-Butoxy ist oder im Fall, dass G Methoxy oder Ethoxy ist, durch alkalische Hydrolyse, zum Beispiel mit Lithiumhydroxid.

[0050] Je nach Synthesestrategie kann es vorteilhaft sein, anstatt der Umwandlung einer Verbindung der Formel VI, in der G eine Schutzgruppe darstellt, in die freie Carboxylsäure der Formel VII, eine Verbindung der Formel V, in der G eine Schutzgruppe darstellt, in die freie Carboxylsäure der Formel VIII umzuwandeln,



wobei A, B, X, Y, R¹, R² und R³ wie für Formel V definiert vorliegen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung für den Fall, dass G Benzyloxy ist oder durch Spaltung mit Trifluoressigsäure für den Fall, dass G tert-Butoxy ist oder durch alkalische Hydrolyse für den Fall, dass G Methoxy oder Ethoxy ist. Durch die Auswahl der Schutzgruppen ist es möglich, eine Umwandlung nur in den Teilen der Moleküle zu erreichen, in denen es beim jeweiligen Syntheseschritt gewünscht ist.

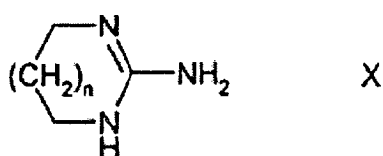
[0051] In die Verbindungen der Formeln VI oder VII kann die Gruppe R¹-Y, bei der R¹ und Y wie für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegen, unter Standardbedingungen zur Alkylierung, Acylierung oder Sulfonylierung von Aminen oder deren Umwandlung in Carbamate, Sulfamide oder Harnstoffe eingeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IX,

L-Y-R¹

IX

wobei Y und R¹ wie im obigen für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegen und L eine geeignete nucleophil-substituierbare Abgangsgruppe darstellt, wodurch Verbindungen der Formel V oder VIII erhalten werden, wobei R¹ und Y wie für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegen und A, B, G, X, R² und R³ wie für die Verbindungen der Formeln V und VIII definiert vorliegen. L kann beispielsweise Chlor, Brom, R¹-C(O)-O-, R¹-S(O)₂-O, Aryloxy, Succinimidyl- etc. darstellen und die Verbindungen der Formel IX können zum Beispiel Chloride oder Bromide sein, einschließlich Carboxylsäurechloriden und -bromiden, Sulfonsäurechloriden und -bromiden und Chlorameisensäurederivaten, Carboxylsäureanhydriden und Sulfonsäureanhydriden oder aktive Ester von Carboxylsäuren wie Arylester, wie etwa Pentafluorphenylester.

[0052] Zur Einführung des Diazacycloalkenylaminoanteils wird eine Verbindung der Formeln V oder VIII oder eine Verbindung, bei der die Carboxylsäurefunktion als geeignetes Derivat vorliegt oder zu einem solchen umgewandelt worden ist, zum Beispiel einem Ester, mit einer Verbindung der Formel X gekoppelt,



wobei die Zahl n wie für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegt.

[0053] Zur Durchführung einer solchen Kopplungsreaktion wird die Carboxylsäurefunktion in einer Verbindung der Formeln V oder VIII für gewöhnlich zunächst aktiviert, beispielsweise mittels eines der zahlreichen dem Fachmann geläufigen Verfahren, die für Peptidkopplungen verwendet werden. Beispiele geeigneter Aktivierungsmittel sind O-[[Cyano(ethoxycarbonyl)methylen]amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat (TOTU), O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluor-phosphat (HBTU), O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat (HATU) oder Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid oder Diisopropylcarbodiimid. Die Aktivierung der Carboxylsäurefunktion kann vorzugsweise auch zum Beispiel durch Umwandlung der Carboxylsäuregruppe in den Pentafluorphenylester unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid und Pentafluorphenol ausgeführt werden. Die Aktivierung und die nachfolgende Umsetzung mit der Verbindung der Formel X werden für gewöhnlich in Gegenwart eines inerten Lösemittels oder Verdünnungsmittels ausgeführt, beispielsweise DCM, Chloroform, THF, Diethylether, n-Heptan, n-Hexan, n-Pentan, Cyclohexan, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Acetonitril, DMF, DMSO, Dioxan, Toluol, Benzol, Ethylacetat oder eines Gemisches dieser Lösemittel, wenn angebracht unter Zugabe einer Base, wie etwa zum Beispiel Kalium-tert-butoxid oder Tributylamin. Das entstehende Produkt ist eine Verbindung der Formel I, wobei A, B, X, Y, R¹, R², R³ und n wie im obigen für die Verbindungen der Formel I definiert vorliegen, bei der jedoch funktionelle Gruppen auch in Form von Vorläufergruppen vorliegen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können. Falls weitere Schutzgruppen oder Vorläufergruppen vorhanden sind, werden diese dann durch bekannte Verfahren entfernt (siehe Greene und Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991) beziehungsweise in die gewünschten Endgruppen überführt. Wenn beispielsweise R² im Kopplungsprodukt eine als tert-Butylester geschützte Carboxylsäuregruppe ist und die freie Carboxylsäure als Endverbindung herzustellen ist, kann die Schutzgruppe durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure entfernt werden. Wenn gewünscht können mit den erhaltenen Verbindungen weitere Reaktionen nach Standardverfahren ausgeführt werden, beispielsweise Acylierungsreaktionen oder Veresterungsreaktionen, oder die Verbindungen können in physiologisch verträgliche Salze oder Medikamentenvorstufen durch dem Fachmann geläufige Standardverfahren überführt werden.

[0054] Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III und IX, welche zur Bildung der Verbindungen der Formel I miteinander verknüpft werden, sind im Handel erhältlich oder können durch unten oder in der Literatur beschriebene Verfahren oder in analoger Weise hergestellt werden.

[0055] Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle pharmakologisch wirksame Verbindungen, die beispielsweise zur Therapie und Prophylaxe von Knochenerkrankungen, Tumorerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Entzündungszuständen geeignet sind. Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze und deren Medikamentenvorstufen können Tieren, vorzugsweise Säugetieren und insbesondere Menschen als Medikamente zur Therapie und Prophylaxe verabreicht werden. Sie können einzeln oder in Gemischen miteinander oder in Form von Arzneimittelzusammensetzungen, die eine enterale oder parenterale Verabreichung gestatten und welche als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen zusätzlich zu einem pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten, verabreicht werden.

[0056] Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen zur Verwendung als Arzneimittel, die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe der oben oder unten angeführten Krankheiten, beispielsweise zur Therapie und Prophylaxe von Knochenerkrankungen sowie auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen zur Therapie und Prophylaxe dieser Krankheiten und Verfahren einer solchen Therapie und Prophylaxe. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzusammensetzungen (oder Arzneimittelpräparate), die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salzes und/oder deren Medikamentenvorstufen sowie einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff enthalten, d.h. einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägersubstanzen und/oder Zusatzstoffe.

[0057] Die Arzneimittel können oral, beispielsweise in Form von Pillen, Tabletten, gelackten Tabletten, Dragees, Granula, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Sirups, Emulsionen, Suspensionen und arosolen Gemischen verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal erfolgen, beispielsweise in Form von Zäpfchen, oder parenteral, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subcutan, in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, Mikrokapseln, Implantaten oder Stäbchen oder percutan oder to-

pisch, beispielsweise in Form von Salben, Lösungen, Emulsionen oder Tinkturen oder auf andere Weise, beispielsweise in Form von Aerosolen oder Nasensprays.

[0058] Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzusammensetzungen werden auf an sich bekannte und dem Fachmann geläufige Weise hergestellt, wobei ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen mit einer oder mehreren pharmazeutisch verträglichen inerten anorganischen und/oder organischen Trägersubstanz und/oder Zusatzstoffen sowie, falls gewünscht, einer oder mehreren pharmazeutisch aktiven Verbindungen gemischt werden und in eine geeignete Verabreichungsform und Dosierungsform überführt werden, die in der Human- und Tiermedizin Verwendung finden kann. Zur Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und harten Gelatine kapseln ist es möglich beispielsweise Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talkum, Stearinsäure oder deren Salze, etc. zu verwenden. Trägerstoffe für weiche Gelatine kapseln und Zäpfchen sind beispielsweise Fette, Wachse, halb-feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle, etc. Geeignete Trägersubstanzen zur Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen oder von Emulsionen oder Sirups sind beispielsweise Wasser, Alkohol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose, pflanzliche Öle, etc. Geeignete Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Stäbchen sind beispielsweise Copolymere von Glykolsäure und Milchsäure. Die Arzneimittelzusammensetzungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.% der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen. Die Menge des aktiven Bestandteils der Formel I und/oder dessen physiologisch verträglicher Salze und/oder dessen Medikamentenvorstufen in den Arzneimittelzusammensetzungen beträgt normalerweise zwischen etwa 0,2 mg bis etwa 1000 mg, vorzugsweise zwischen etwa 1 mg bis etwa 500 mg.

[0059] Zusätzlich zu den aktiven Bestandteilen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen und Trägerstoffen können die Arzneimittelzusammensetzungen Zusatzstoffe (oder Hilfssubstanzen) wie etwa beispielsweise Füllstoffe, Disintegrantien, Bindemittel, Schmierstoffe, Netzmittel, Stabilisatoren, Emulgiermittel, Konservierungsstoffe, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromaten, Verdickungsmittel, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, Lösemittel, Lösungsvermittler, Mittel zum Erzielen einer Depotwirkung, Salze zur Änderung des osmotischen Drucks, Beschichtungsmittel und Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen enthalten. Ferner können sie auch zusätzlich zu mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen ein oder mehrere weitere therapeutisch oder prophylaktisch aktive Inhaltsstoffe enthalten.

[0060] Die Verbindungen der Formel I sind Antagonisten des Vitronectin Rezeptors und Hemmstoffe der Zelladhäsion. Sie weisen beispielsweise die Fähigkeit auf, die Bindung von Osteoklasten an die Knochenoberfläche zu hemmen und somit die Knochenresorption durch Osteoklasten zu hemmen. Die Wirkung der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in einem Nachweisversuch gezeigt werden, bei dem die Hemmung der Bindung des isolierten Vitronectin Rezeptors oder von Zellen, die den Vitronectin Rezeptor enthalten, an einen Liganden des Vitronectin Rezeptors bestimmt wird. Details eines solchen Nachweisversuchs werden unten angeführt. Als Vitronectin Rezeptorantagonisten sind die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und deren Medikamentenvorstufen im Allgemeinen zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet, welche auf der Wechselwirkung zwischen Vitronectin Rezeptoren und deren Liganden in Zell-Zell-Wechselwirkungsprozessen oder Zell-Matrix-Wechselwirkungsprozessen beruhen oder welche von einer Hemmung solcher Wechselwirkungen beeinträchtigt werden können oder bei denen zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung eine Hemmung solcher Wechselwirkungen gewünscht ist. Wie eingangs erläutert spielen solche Wechselwirkungen beispielsweise eine Rolle bei der Knochenresorption, der Angiogenese oder der Proliferation von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur. Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und deren Medikamentenvorstufen sind somit beispielsweise zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung von Krankheiten geeignet, die mindestens teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß an Knochenresorption, Angiogenese oder Proliferation von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur hervorgerufen wird.

[0061] Knochenkrankheiten, für deren Behandlung und Vorbeugung die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind im Besonderen Osteoporose, Hypercalcämie, Osteopenie, beispielsweise durch Metastasen verursacht, Zahnerkrankungen, Hyperparathyreoidismus, periartikuläre Erosionen bei rheumatischer Arthritis und Paget's Krankheit. Zusätzlich können die Verbindungen der Formel I zur Linderung, Vermeidung oder Therapie von Knochenkrankungen verwendet werden, die durch eine Glucocorticoid-, Steroid- oder Corticosteroidtherapie oder durch einen Mangel an Sexualhormon(en) verursacht werden. All diese Erkrankungen sind durch Knochenschwund gekennzeichnet, welcher auf einem Ungleichge-

wicht zwischen Knochenbildung und Knochenabbau beruht und welcher vorteilhafterweise durch Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten beeinflusst werden kann.

[0062] Die Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen können ebenfalls vorteilhafterweise als Hemmstoffe der Knochenresorption verwendet werden, zum Beispiel bei der Therapie oder Prophylaxe von Osteoporose, in Kombination mit herkömmlichen Osteoporosebehandlungen, beispielsweise in Kombination mit Mitteln wie Bisphosphonaten, Östrogenen, Östrogen/Progesteron, Östrogenagonisten/antagonisten, Calcitonin, Vitamin D Analoga, Parathyroidhormon, Wachstumshormon-Sekretagoguen oder Natriumfluorid. Die Verabreichung der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen und weiterer zur Behandlung oder Prophylaxe von Osteoporose wirksamer Inhaltsstoffe, wie die zuvor aufgezählten, kann gleichzeitig oder nacheinander, in beliebiger Reihenfolge und gemeinsam oder separat erfolgen. Zur Verwendung in einer solchen Kombinationsbehandlung oder -prophylaxe können die Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen und ein oder mehrere weitere aktive Inhaltsstoffe wie oben aufgezählt gemeinsam in einer einzelnen Arzneimittelzusammensetzung vorhanden sein, beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Granula, oder in zwei oder mehreren getrennten Arzneimittelzusammensetzungen, die in einer einzelnen Packung oder in zwei oder mehreren getrennten Packungen enthalten sein können. Die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen bei einer solchen Kombinationstherapie oder -prophylaxe und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln für eine solche Kombinationstherapie oder -prophylaxe sind ebenfalls Gegenstände der vorliegenden Erfindung. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittelzusammensetzungen, welche wirksame Mengen mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen gemeinsam mit mindestens einem weiteren aktiven Inhaltsstoff wie oben aufgezählt umfassen, der wirksam zur Behandlung oder Prophylaxe von Osteoporose oder zur Hemmung der Knochenresorption ist, gemeinsam mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff. Die obigen Ausführungen über Arzneimittelzusammensetzungen betreffen in entsprechender Weise auch solche Arzneimittelkombinations-zusammensetzungen.

[0063] Neben ihrer Verwendung als Hemmstoffe der Knochenresorption durch Osteoklasten können die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze und deren Medikamentenvorstufen beispielsweise als Hemmstoffe des Tumorwachstums und der Tumormetastasierung, als Entzündungshemmstoffe, zur Therapie oder Prophylaxe von rheumatischer Arthritis, zur Therapie von Psoriasis, zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie etwa Arteriosklerose oder Restenose, zur Therapie oder Prophylaxe von Nierenerkrankungen oder Retinopathien, wie etwa beispielsweise diabetische Retinopathie, oder zur Verringerung der Zellproliferation verwendet werden. Als Hemmstoffe des Tumorwachstums oder der Tumormetastasierung können die Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salze und/oder deren Medikamentenvorstufen vorteilhafterweise in Kombination mit herkömmlicher Krebstherapie verwendet werden. Beispiele herkömmlicher Krebstherapie werden in der hierin durch Querverweis aufgenommenen Bertino (Herausgeber), Encyclopedia of Cancer, Academic Press, 1997 offenbart. Sämtliche obigen Aussagen in Bezug auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I in Kombination mit herkömmlicher Osteoporosetherapie, beispielsweise mögliche Verabreichungsformen und Arzneimittelkombinationszusammensetzungen, betreffen in entsprechender Weise die Verbindungen der Formel I in Kombination mit herkömmlicher Krebstherapie.

[0064] Bei Verwendung der Verbindungen der Formel I kann die Dosis innerhalb breiter Grenzen variieren und muss gebräuchlicher Weise den individuellen Bedingungen für jeden Einzelfall angepasst werden. Sie ist beispielsweise abhängig von der eingesetzten Verbindung, der Natur und Schwere der zu behandelnden Krankheit oder davon ob ein akuter oder chronischer Zustand behandelt wird oder ob eine Prophylaxe ausgeführt wird. Im Fall einer oralen Verabreichung beträgt die tägliche Dosis im Allgemeinen zwischen etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, vorzugsweise zwischen etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg, insbesondere zwischen etwa 0,1 bis etwa 5 mg/kg, um wirksame Ergebnisse bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von etwa 75 kg zu erzielen (jeweils in mg pro kg Körpergewicht). Auch im Fall intravenöser Verabreichung beträgt die tägliche Dosis im Allgemeinen zwischen etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, vorzugsweise zwischen etwa 0,05 bis etwa 10 mg/kg (jeweils in mg pro kg Körpergewicht). Die tägliche Dosis kann, insbesondere im Fall einer Verabreichung relativ großer Mengen, in mehrere, beispielsweise 2, 3 oder 4 Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Wie gewöhnlich kann es erforderlich sein, in Abhängigkeit des Individualverhaltens von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder unten abzuweichen.

[0065] Neben der Verwendung als pharmazeutisch aktive Inhaltsstoffe können die Verbindungen der Formel I auch als Transport- oder Trägerstoffe anderer aktiver Inhaltsstoffe verwendet werden, um den aktiven Inhalts-

stoff spezifisch an den Wirkungsort zu transportieren. (= Medikamententargeting; siehe beispielsweise Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Born, G.V.R. et al., Springer Verlag). Die zu transportierenden aktiven Inhaltsstoffe sind insbesondere solche, die zur Behandlung der oben erwähnten Krankheiten Verwendung finden können.

[0066] Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können ferner für diagnostische Zwecke eingesetzt werden, beispielsweise zu in-vitro Diagnosen und als Hilfsstoffe bei biochemischen Untersuchungen, bei denen die Blockierung des Vitronectin Rezeptors oder die Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Wechselwirkungen erwünscht ist. Sie können ferner als Synthesezwischenprodukte bei der Herstellung anderer Verbindungen verwendet werden, insbesondere anderer pharmazeutisch aktiver Inhaltsstoffe, welche aus den Verbindungen der Formel 1 erhältlich sind, beispielsweise durch Einführung von Substituenten oder Modifikation funktioneller Gruppen.

Beispiele

[0067]

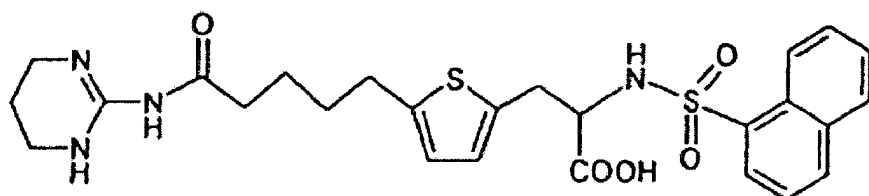
Abkürzungen

AcOH
DCM
DMF
EE
MeOH
TFA
THF

Essigsäure
Dichlormethan
N,N-Dimethylformamid
Ethylacetat
Methanol
Trifluoressigsäure
Tetrahydrofuran

Beispiel 1

(2S)-2-(Naphthalen-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) (2S)-2-Amino-3-(5-bromthiophen-2-yl)-propionsäure

[0068] 17,1 g (0,1 mol) (S)-Thienylalanin wurden in 250 ml AcOH suspendiert und 5 ml (0,1 mol) Brom wurden langsam zugegeben. Das Thienylalanin löste sich und es bildete sich ein neues Präzipitat. Das Gemisch wurde 15 h lang gerührt, das Produkt wurde filtriert und mit AcOH gewaschen. Ausbeute: 24 g.

MS (FAB): m/e = 251,9, 249,9 (M+H⁺, 100%).

b) (2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-bromthiophen-2-yl)-propionsäure

[0069] Zu 24 g (0,096 mol) der Verbindung aus Schritt a) in 500 ml DMF wurden 24 g (0,096 mol) N-Benzoyloxycarbonyloxysuccinimid bei 0°C zugegeben. Das Gemisch wurde mit N,N-Diisopropylethylamin auf pH 7 eingestellt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in EE gelöst und mit Wasser extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt (DCM/MeOH/AcOH/H₂O 95/5/0,5/0,5). Ausbeute: 25 g.

MS (ES⁺): m/e = 386,1 (M+H⁺, 50%), 342,1, 340,1 (100%).

c) (2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-bromthiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0070] Zu 20,0 g (52,1 mmol) der Verbindung aus Schritt b) in 50 ml Chloroform wurden unter Rühren bei 0°C 256,8 g (2,21 mol) tert-Butylacetat und 15,4 g (157 mmol) konz. H₂SO₄ sowie 2,75 g (24,1 mmol) 20% Oleum

zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und 20 h lang gerührt. Nach Abkühlung auf 0°C wurde eine 10% KHCO₃ Lösung zugesetzt bis pH 7 erreicht wurde. Das Gemisch wurde dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Lauge gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel in vacuo entfernt. Das Produkt wurde weiter durch Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt (EE/n-Heptan 1/9). Ausbeute: 18,1 g.
MS (ES⁺): m/e = 442,1, 440,1 (M+H⁺, 70%), 386,0, 384,0 (100%).

d) Pent-4-ensäurebenzylester

[0071] Zu 10,53 g (105 mmol) Pent-4-ensäure in 150 ml Ethanol wurden 17,1 g (52,5 mmol) Cs₂CO₃ zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2h lang bei 40°C gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt, der Rückstand dreimal mit Toluol coevaporiert und anschließend in 150 ml DMF gelöst. 17,96 g (105 mmol) Benzylbromid wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 48 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Heptan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösemittel wurde in vacuo entfernt. Ausbeute: 19,92 g.
MS (ES⁺): m/e = 191,0 (M+H⁺, 100%), 173,1 (50%), 91,0 (80%).

e) 5-(5-((2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pent-4-ensäurebenzylester

[0072] Ein Gemisch von 10,80 g (56,77 mmol) der Verbindung aus Schritt d), 5,0 g der Verbindung aus Schritt c), 0,88 g (3,18 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid, 3,92 g (28,4 mmol) K₂CO₃ sowie 128 mg Palladiumacetat in 3 ml absolutem DMF wurde 3 h lang auf 100°C erhitzt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt. (EE/n-Heptan 1/4 bis 1/1). Ausbeute: 3,1 g.
MS (ES⁺): m/e = 550,2 (M+H⁺, 100%), 494,2 (60%), 450,2 (20%), 90,9 (60%).

f) 5-(5-((2S)-2-Amino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0073] 1,5 g (2,73 mmol) der Verbindung aus Schritt e) wurden in 20 ml AcOH gelöst und über 5% Pd/C bei Raumtemperatur und unter einem Wasserstoffdruck von etwa 1 bar 4 h lang hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt (DCM/MeOH/H₂O/AcOH 90/10/1/1). Es wurden drei Produkte erhalten:

Verbindung 1f)-1: 5-(5-((2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure. Ausbeute: 215 mg.

MS (ES⁺): m/e = 462,1 (M+H⁺, 100%), 406,1 (50%), 328,1 (25%).

Verbindung 1f)-2: 5-(5-((2S)-2-Amino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäurebenzylester. Ausbeute: 101 mg.

MS (ES⁺): m/e = 418,2 (M+H⁺, 100%).

Verbindung 1f)-3: 5-(5-((2S)-2-Amino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure. Ausbeute: 471 mg.

MS (ES⁺): m/e = 328,1 (M+H⁺, 100%), 272,0 (20%).

g) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(naphthalen-1-sulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0074] Zu 100 mg (0,3 mmol) der Verbindung 1f)-3 aus Schritt f) in 3 ml absolutem DMF wurden bei 0°C 0,61 mmol Naphthalen-1-sulfonylchlorid und 0,92 mmol N,N-Diisopropylethylamin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C 3 h lang gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt, der Rückstand wurde in EE gelöst und zweimal mit wässriger KHSO₄-Lösung sowie einmal mit Lauge extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösemittel wurde in vacuo entfernt. Ausbeute: 105 mg.
MS (ES⁺): m/e = 518,2 (M+H⁺, 50%), 462,1, (100%).

h)

(2S)-2-(Naphthalen-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0075] Zu 39 g der Verbindung aus Schritt g) in 3 ml absolutem THF wurden 9,0 mg 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylamin, 39 mg N,N-Diisopropylethylamin und 31,5 mg O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-

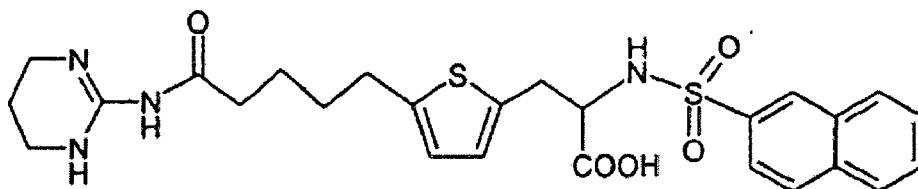
luroniumhexafluorosphat (HATU) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt, der Rückstand wurde in EE gelöst und zweimal mit wässriger NaHCO₃-Lösung und einmal mit Lauge extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösemittel wurde in vacuo entfernt. Das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt (DCM/MeOH/H₂O/AcOH 97,5/2,5/0,25/0,25). Ausbeute: 32 mg.
MS (ES⁺): m/e = 599,2 (M+H⁺, 100%), 573,2 (30%).

i) (2S)-2-(Naphthalen-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0076] 32 mg der Verbindung aus Schritt h) wurden in 3,4 ml gekühlter 95% TFA gelöst und 2 h lang bei 0°C und danach 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die TFA wurde in vacuo entfernt, das Produkt wurde mit Toluol coevaporiert und gefriergetrocknet. Ausbeute: 32 mg (TFA Salz).
MS (ES⁺): m/e = 543,1 (M+H⁺, 100%), 517,2 (25%).

Beispiel 2

(2S)-2-(Naphthalen-2-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(naphthalen-2-sulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0077] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und Naphthalen-2-sulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 34,2%.
MS (ES⁺): m/e = 518,2 (M+H⁺, 35%), 462,1 (100%).

b)

(2S)-2-(Naphthalen-2-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

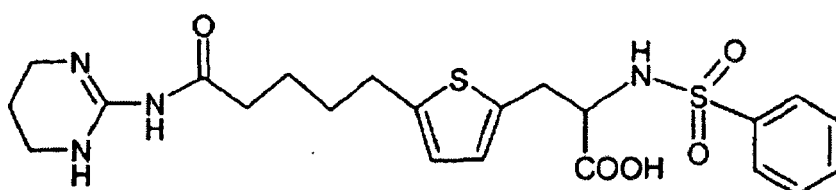
[0078] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 100%.
MS (ES⁺): m/e = 599,2 (M+H⁺, 100%), 573,2 (30%), 254,2 (10%), 226,1 (20%).

c) (2S)-2-(Naphthalen-2-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0079] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 99%.
MS (ES⁺): m/e = 543,1 (M+H⁺, 100%), 517,2 (25%), 226,1 (15%), 130,0 (20%).

Beispiel 3

(2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-Benzolsulfonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0080] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und Benzolsulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 41,4%.

MS (ES⁺): m/e = 468,2 (M+H⁺, 25%), 412,1 (100%), 394,1 (40%).

b)

(2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0081] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 82%.

MS (ES⁺): m/e = 549,2 (M+H⁺, 100%), 523,2 (15%).

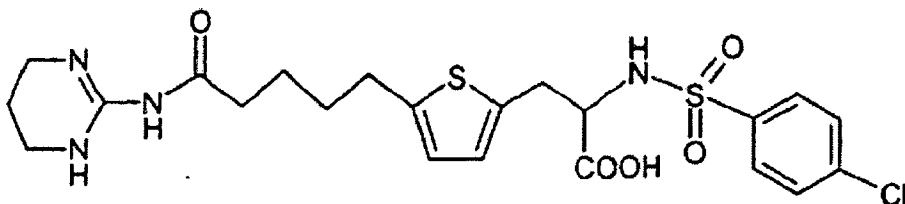
c) (2S)-2-Benzolsulfonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0082] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 87%

MS (ES⁺): m/e = 493,1 (M+H⁺, 100%), 467,2 (25%), 198,0 (15%).

Beispiel 4

(2S)-2-(4-Chlorbenzolsulfonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(4-chlorbenzolsulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0083] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und 4-Chlorbenzolsulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 47,7%.

MS (ES⁺): m/e = 504,2, 502,1 (M+H⁺, 10%, 20%), 448,1, 446,1 (40%, 100%).

b)

(2S)-2-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0084] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 53%.

MS (ES⁺): m/e = 585,1, 583,1 (M+H⁺, 45%, 100%).

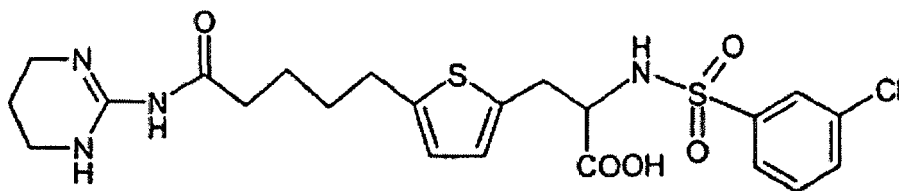
c) (2S)-2-(4-Chlorbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0085] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 80%

MS (ES⁺): m/e = 529,1, 527,1 (M+H⁺, 45%, 100%).

Beispiel 5

(2S)-2-(3-Chlorbenzolsulfonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(3-chlorobenzolsulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0086] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 37,9%.

MS (ES⁺): m/e = 504,2, 502,1 (M+H⁺, 10%, 20%), 448,1, 446,1 (40%, 100%), 430,1 428,1 (15%, 30%).

b)

(2S)-2-(3-Chlorbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0087] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 53%.

MS (ES⁺): m/e = 585,1, 583,1 (M+H⁺, 45%, 100%), 559,2, 557,2 (10%, 20%).

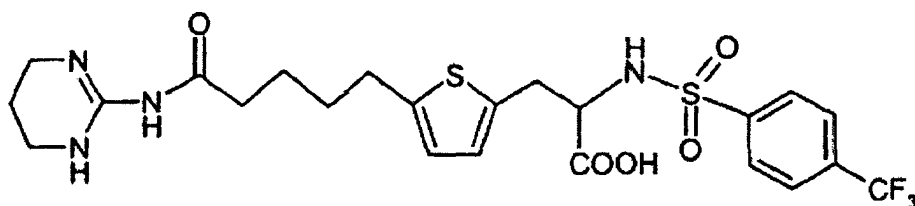
c) (2S)-2-(3-Chlorbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0088] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 79%

MS (ES⁺): m/e = 529,1, 527,1 (M+H⁺, 45%, 100%).

Beispiel 6

(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylamino)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0089] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und 4-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 92%.

MS (ES⁺): m/e = 534,4 (M-H⁺, 10%), 112,9 (100).

b)

(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)thiophen-2-yl)-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonylamino)-propionsäure-tert-butylester

[0090] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 93%.

MS (ES⁺): m/e = 617,4 (M+H⁺, 100%).

c)

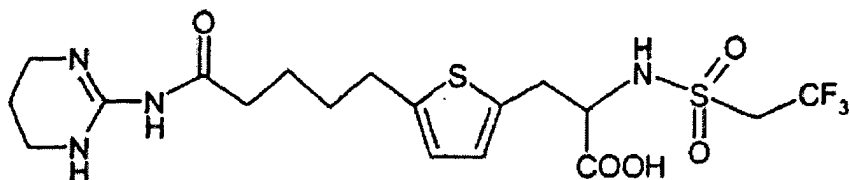
(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-2-(4-trifluormethylbenzolsulfonyl amino)-propionsäure

[0091] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 79%

MS (ES⁺): m/e = 561,4 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 7

(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoethansulfonyl amino)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(2,2,2-trifluoethansulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0092] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und 2,2,2-Trifluoethansulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 42%.

MS (ES⁺): m/e = 474,0 (M+H⁺, 15%), 418,0 (100%).

b)

(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)thiophen-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoethansulfonyl amino)-propionsäure-tert-butylester

[0093] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 56%.

MS (ES⁺): m/e = 555,2 (M+H⁺, 100%).

c)

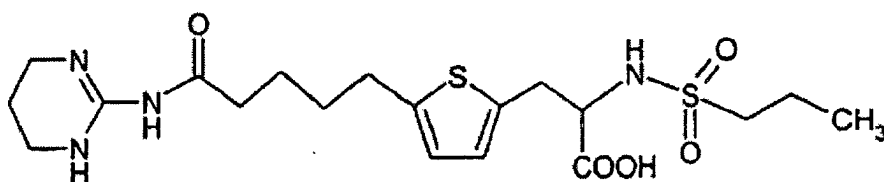
(2S)-3-(5-(4-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-2-(2,2,2-trifluoethansulfonyl amino)-propionsäure

[0094] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 82%

MS (ES⁺): m/e = 499,1 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 8

(2S)-2-(Propan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbonyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(propan-1-sulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0095] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und Propan-1-sulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 50%.

MS (ES⁺): m/e = 434,1 (M+H⁺, 15%), 378,1 (100%).

b)

(2S)-2-(Propan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0096] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 52%.

MS (ES⁺): m/e = 515,3 (M+H⁺, 100%).

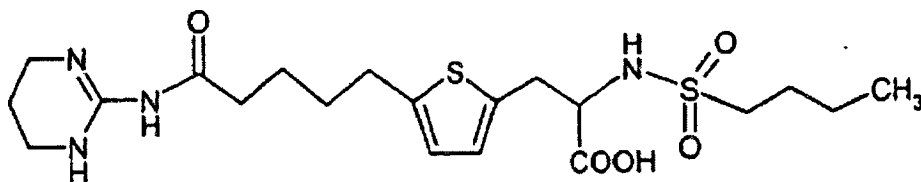
c) (2S)-2-(Propan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0097] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 91 %

MS (ES⁺): m/e = 459,2 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 9

(2S)-2-(Butan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(butan-1-sulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0098] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und Butan-1-sulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 47%.

MS (ES⁺): m/e = 448,1 (M+H⁺, 10%), 392,1 (60%), 248,1 (100%).

b)

(2S)-2-(Butan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0099] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 42%.

MS (ES⁺): m/e = 529,3 (M+H⁺, 100%).

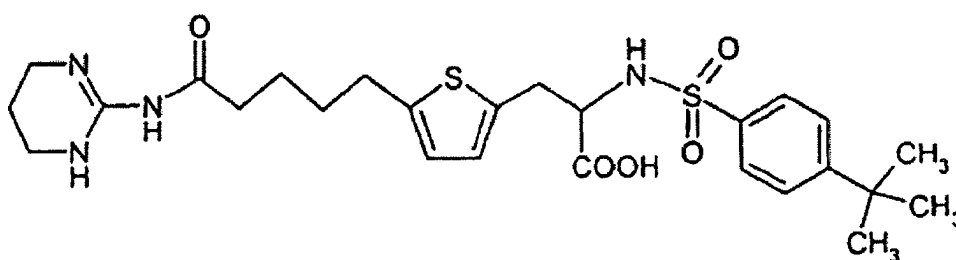
c) (2S)-2-(Butan-1-sulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0100] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 100%

MS (ES⁺): m/e = 473,2 (M+H⁺, 80%).

Beispiel 10

(2S)-2-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-tert-Butoxycarbonyl-2-(4-tert-butylbenzolsulfonylamino)-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0101] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1g) aus der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1, Schritt f) und 4-tert-Butylbenzolsulfonylchlorid synthetisiert. Ausbeute: 44%.

MS (ES⁺): m/e = 524,1 (M+H⁺, 40%), 468,1 (80%), 242,0 (100%).

b)

(2S)-2-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0102] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 58%.

MS (ES⁺): m/e = 605,3 (M+H⁺, 100%).

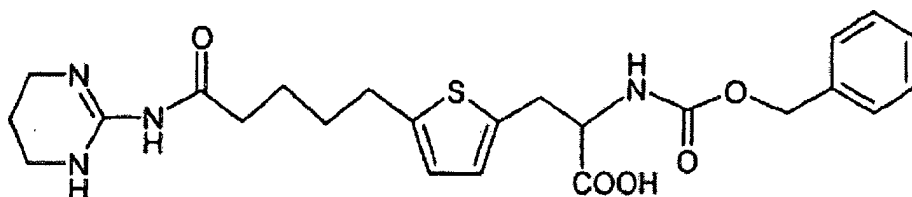
c) (2S)-2-(4-tert-Butylbenzolsulfonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0103] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 95%

MS (ES⁺): m/e = 549,2 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 11

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a)

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0104] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung 1f)-1 aus Beispiel 1, Schritt f) synthetisiert. Ausbeute: 63%.

MS (FAB): m/e = 543,3 (M+H⁺, 100%), 487,2 (20%), 184,2 (60%).

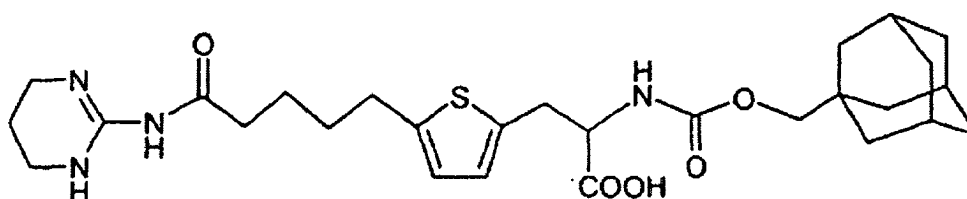
b) ((2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0105] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 45%

MS (ES⁺): m/e = 487,0 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 12

(2S)-2-(Adamantan-1-ylmethoxycarbonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) 5-(5-((2S)-2-(Adamantan-1-ylmethoxycarbonylamino)-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-pentansäure

[0106] Zu 100 mg (0,258 mmol) der Verbindung 1f)-3 aus Beispiel 1f) in 3 ml Dioxan wurden 3 ml gesättigte wässrige NaHCO₃ Lösung und 80 mg (0,258 mmol) N-(Adamantan-1-ylmethoxycarbonyloxy)succinimid zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und der Rückstand in EE gelöst, die Lösung mit Wasser extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel in vacuo entfernt. Ausbeute: 63 mg
MS (ES⁺): m/e = 520,3 (M+H⁺, 50%).

b)

(2S)-2-(Adamantan-1-ylmethoxycarbonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0107] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 41%.
MS (FAB): m/e = 601,3 (M+H⁺, 100%), 545,3 (10%).

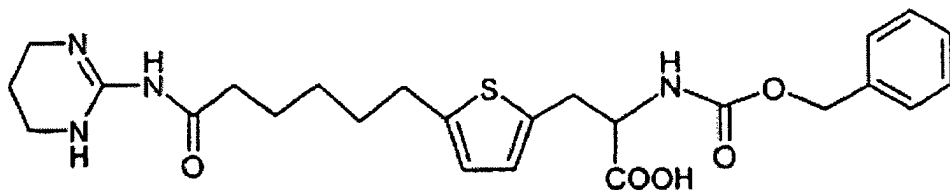
c)

(2S)-2-(Adamantan-1-ylmethoxycarbonylamino)-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-butyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0108] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt b) synthetisiert. Ausbeute: 33%.
MS (ES⁺): m/e = 545,3 (M+H⁺, 100%).

Beispiel 13

(2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-pentyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a) Hex-5-ensäurebenzylester

[0109] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1d) ausgehend von Hex-5-ensäure synthetisiert. Ausbeute: 100%.
MS (Cl⁻): m/e = 205,1 (M+H⁺, 25%), 187,1 (100%), 169,0 (10%), 91,0 (65%).

b) 6-(5-((2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-hex-5-ensäure-benzylester

[0110] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1e) aus der Verbindung aus Schritt a) und der Verbindung aus Beispiel 1c) synthetisiert. Ausbeute: 32%.
MS (FAB): m/e = 564,2 (M+H⁺, 90%), 508,1 (80%), 464,2 (50%), 412,1 (65%), 299,0 (100%).

c) 6-(5-((2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-hexansäure

[0111] 1,5 g der Verbindung aus Schritt b) wurden in 20 ml AcOH gelöst und über 5% Pd/C bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von etwa 1 bar 4 h lang hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und das rohe Produkt wurde durch Flash-Chomatographie auf einem Kiesel säure gel gereinigt (DCM/MeOH/H₂O/AcOH 90/10/1/1). Es wurden drei Produkte erhalten:
Verbindung 13c)-1: 6-(5-((2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-hexansäure. Ausbeute: 193 mg.
MS (ES⁺): m/e = 476,2 (M+H⁺, 100%), 432,2 (25%), 420,2 (50%).

Verbindung 13c)-2: 6-(5-((2S)-2-Amino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-hexansäurebenzylester.
Ausbeute: 55 mg.

MS (ES⁺): m/e = 432,2 (M+H⁺, 100%).

Verbindung 13c)-3: 6-(5-(2S)-Amino-2-tert-butoxycarbonyl-ethyl)-thiophen-2-yl)-hexansäure. Ausbeute: 280 mg.

MS (ES⁺): m/e = 342,2 (M+H⁺, 100%), 286,1 (20%).

d)

(2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-pentyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0112] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1h) aus der Verbindung 13c)-1 aus Schritt c) synthetisiert. Ausbeute: 41%.

MS (FAB): m/e = 557,2 (M+H⁺, 100%), 501,2 (20%).

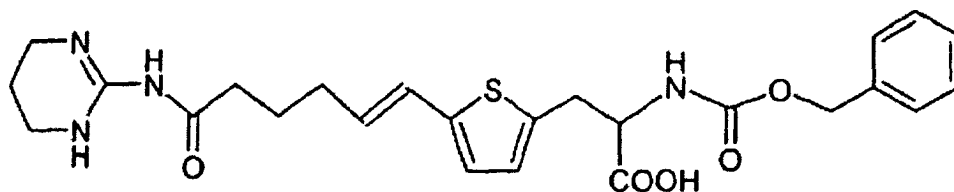
e) (2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-pentyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0113] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt d) synthetisiert. Ausbeute: 44%

MS (ES⁺): m/e = 500,9 (M+H⁺, 100%), 410,9 (5%).

Beispiel 14

(2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-pent-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a)

(2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-pent-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0114] Zu 224 mg der Verbindung aus Beispiel 13b) in 5 ml absolutem DMF wurden 197 mg 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylamin zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 14 h lang gerührt. Das Lösemittel wurde in vacuo entfernt und das rohe Produkt wurde durch Flash-Chromatographie auf einem Kieselsäuregel gereinigt (DCM/MeOH/H₂O/AcOH 90/5/0,5/0,5). Ausbeute: 171 mg.

MS (ES⁺): m/e = 555,3 (M+H⁺, 100%), 354,2 (5%).

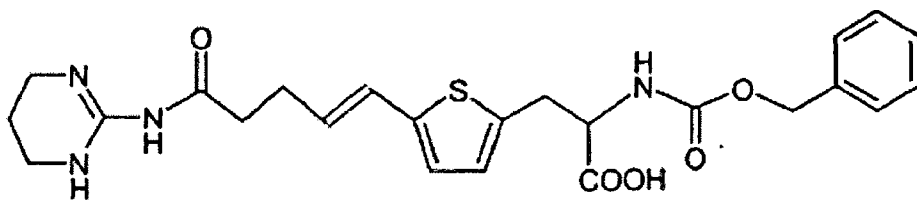
b) (2S)-2-Benzylloxycarbonylamino-3-(5-(5-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-pent-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0115] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 15%

MS (ES⁺): m/e = 499,5 (M+H⁺, 70%).

Beispiel 15

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-but-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure



a)

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-but-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure-tert-butylester

[0116] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 14a) aus der Verbindung aus Beispiel 1e) synthetisiert.

Ausbeute: 100%

MS (FAB): m/e = 541,3 (M+H⁺, 100%), 485,2 (20%), 276,1 (20%).

b) (2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(5-(4-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylcarbamoyl)-but-1-enyl)-thiophen-2-yl)-propionsäure

[0117] Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 1i) aus der Verbindung aus Schritt a) synthetisiert. Ausbeute: 6%

MS (ES⁺): m/e = 485,5 (M+H⁺, 70%), 204,0 (40%), 147,9 (100%).

Pharmakologische Testverfahren

1) Kistrin Bindungsnachweis

[0118] Die unten beschriebene Hemmung der Bindung von Kistrin an den menschlichen Vitronectin Rezeptor (VnR) ist ein Testverfahren, durch welches die antagonistische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Vitronectin Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ bestimmt werden kann $\alpha_v\beta_3$ ELISA Test; das Testverfahren wird in der Auflistung der Testergebnisse als „K/VnR“ abgekürzt).

Reinigung von Kistrin

[0119] Kistrin wurde nach den Verfahren von Dennis et al., wie beschrieben in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1989) 2471 und Proteins: Structure, Function and Genetics 15 (1993) 312 gereinigt.

Reinigung des menschlichen Vitronectin Rezeptors ($\alpha_v\beta_3$)

[0120] Der menschliche Vitronectin Rezeptor wurde aus der menschlichen Plazenta nach dem Verfahren von Pytela et al., Methods Enzymol. 144 (1987) 475 erhalten. Der menschliche Vitronectin Rezeptor $\alpha_v\beta_3$ kann auch aus einigen Zelllinien (beispielsweise aus 293 Zellen, einer menschlichen embryonischen Nierenzelllinie) erhalten werden, die mit DNS Sequenzen für beide Untereinheiten α_v und β_3 des Vitronectin Rezeptors co-transfiziert sind. Die Untereinheiten wurden mit Octylglykosid extrahiert und daraufhin über Concanavalin A, Heparin-Sepharose und S-300 chromatographiert.

Monoklonale Antikörper

[0121] Monoklonale Antikörper der Maus, die für die β_3 Untereinheiten des Vitronectin Rezeptors spezifisch sind, wurden nach der Methode von Newman et al., Blond (1985) 227 oder einem ähnlichen Verfahren hergestellt. Das Kaninchen Fab2 Anti-Maus Fc Konjugat mit Meerrettich Peroxidase (Anti-Maus Fc HRP) wurde von Pel Freeze (Katalog Nr. 715 305-1) erhalten.

ELISA Test

[0122] Die Fähigkeit von Substanzen, die Bindung von Kistrin an den Vitronectin Rezeptor zu hemmen, kann

unter Verwendung eines ELISA Tests bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurden Nunc 96-Vertiefungen Mikrotiterplatten mit einer Kistrinlösung (0,002 mg/ml) nach der Methode von Dennis et al., wie in Proteins: Structure, Function and Genetics 15 (1993) 312 beschrieben, beschichtet. Die Platten wurden daraufhin zweimal mit PBS/0,05% Tween-20 gewaschen und durch Inkubation (60 min) mit Rinderserumalbumin (BSA, 0,5%, RIA Grad oder besser) in Pufferlösung (Tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl₂ (1 mM), CaCl₂ (1 mM), MnCl₂ (1 mM), pH 7) geblockt. Es wurden Lösungen bekannter Inhibitoren und der Testsubstanzen in Konzentrationen von 2×10^{-12} bis 2×10^{-6} mol/l in Nachweispufer (BSA, 0,5%, RIA Grad oder besser); Tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl₂ (1 mM), CaCl₂ (1 mM), MnCl₂ (1 mM), pH 7) hergestellt. Die geblockten Platten wurden geleert, und es wurden in jede Vertiefung jeweils 0,025 ml dieser Lösung, welche eine definierte Konzentration (2×10^{-12} bis 2×10^{-6} mol/l) entweder eines bekannten Inhibitors oder einer Testsubstanz enthielt, gegeben. 0,025 ml einer Lösung des Vitronectin Rezeptors in Nachweispufer (0,03 mg/ml) werden in jede Plattenvertiefung pipettiert, und die Platte wurde bei Raumtemperatur 60–180 min auf einem Schüttler inkubiert. Währenddessen wurde eine Lösung (6 ml/Platte) eines monoklonalen Antikörpers der Maus, der für die β_3 Untereinheit des Vitronectin Rezeptors spezifisch ist, in Nachweispufer (0,0015 mg/ml) hergestellt. Ein zweiter Kaninchenantikörper (0,001 ml Stammlösung/6 ml der Lösung des monoklonalen anti- α_3 Antikörpers der Maus), der ein anti-Maus Fc HRP-Konjugat darstellt, wurde dieser Lösung zugegeben, und dieses Gemisch von anti- β_3 Antikörper der Maus und anti-Maus Fc HRP-Antikörperkonjugat vom Kaninchen wurde während der Zeit der Rezeptor-Inhibitor Inkubation inkubiert. Die Testplatten wurden viermal mit PBS Lösung, die 0,05% Tween-20 enthält, gewaschen, und es wurden jeweils 0,05 ml/Vertiefung des Antikörpergemischs in jede Vertiefung der Platte pipettiert und für 60–180 min inkubiert. Die Platte wurde viermal mit PBS/0,05% Tween-20 gewaschen und anschließend mit 0,05 ml/Vertiefung einer PBS Lösung, die 0,67 mg/ml o-Phenylendiamin und 0,012% H₂O₂ enthielt, entwickelt. Alternativ kann o-Phenylendiamin in einem Puffer (pH 5) eingesetzt werden, der Na₃PO₄ und Zitronensäure enthält. Die Farbentwicklung wurde unter Verwendung von 1 N H₂SO₄ (0,05 ml/Vertiefung) gestoppt. Die Absorption wurde für jede Vertiefung bei 492–405 nm bestimmt und die Daten wurden nach Standardverfahren ausgewertet.

2) Vitronectin/293 Zelltest

[0123] In diesem Test wird die Hemmung der Bindung von 293 Zellen an menschliches Vitronectin (Vn) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen bestimmt (das Testverfahren wird als „Vn/293 Zelltest“ in der Auflistung der Testergebnisse abgekürzt).

Reinigung von menschlichem Vitronectin

[0124] Menschliches Vitronectin wurde aus menschlichem Plasma isoliert und durch Affinitätschromatographie nach der Methode von Yatohgo et al., Cell Structure and Function 23 (1988) 281 gereinigt.

Zelltest

[0125] 293 Zellen, eine menschliche embryonische Nierenzelllinie, die mit DNS Sequenzen für die α_v und β_3 Untereinheiten des Vitronectin Rezeptors $\alpha_v\beta_3$ co-transfiziert waren, wurden nach der FACS Methode hinsichtlich einer hohen Expressionsrate selektiert (> 500000 $\alpha_v\beta_3$ Rezeptoren/Zelle). Die selektierten Zellen wurden kultiviert und wiederum mittels FACS sortiert, um eine stabile Zelllinie (15 D) mit Expressionsraten > 1000000 Kopien von $\alpha_v\beta_3$ pro Zelle zu erhalten.

[0126] Eine Linbro 96-Vertiefungen Gewebekulturplatte mit flachem Boden wurde über Nacht bei 4°C mit menschlichem Vitronectin (0,01 mg/ml, 0,05 ml/Vertiefung) in Phosphat-gepufferter Salinelösung (PBS) beschichtet und daraufhin mit 0,5% Kraft-BSA (Rinderserumalbumin) geblockt. Es wurden Lösungen der Testproben von 10^{10} mol/l bis 2×10^{-3} mol/l in Glucose-enthaltendem DMEM Medium hergestellt und 0,05 ml/Vertiefung der Lösung wurden der Platte jeweils zugegeben.

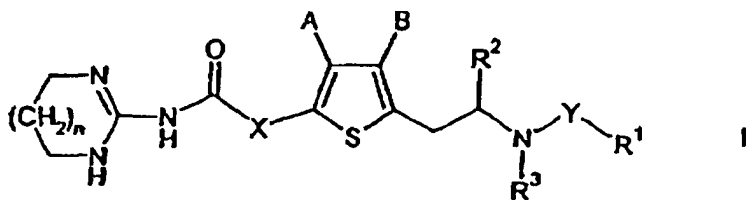
[0127] Die Zellen, welche hohe $\alpha_v\beta_3$ Niveaus exprimierten (beispielsweise 15 D) wurden in Glucose-enthaltendem DMEM Medium suspendiert und die Suspension wurde auf einen Gehalt von 25000 Zellen/0,05 ml Medium eingestellt. 0,05 ml dieser Zellsuspension wurden jeder Vertiefung zugegeben und die Platte wurde 90 min lang bei 37°C inkubiert. Die Platte wurde dreimal mit warmem PBS gewaschen, um ungebundene Zellen zu entfernen. Die gebundenen Zellen wurden in Citratpuffer (25 mM, pH 5,0) lysiert, der 0,25% Triton X-100 enthielt. Das Hexoseamidasesubstrat p-Nitrophenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid wurde dann hinzu gegeben, und die Platte wurde 90 min lang bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wurde mit einem Glycin (50 mM)/EDTA (5 mM) Puffer (pH 10,4) gestoppt, und die Absorption jeder Vertiefung wurde bei 405 bis 650 nm gemessen. Die Daten wurden nach Standardverfahren analysiert.

[0128] Die folgenden Testergebnisse (inhibierende Konzentrationen IC_{50}) wurden erhalten.

Verbindung	K/VnR (IC_{50} (μ M))	Vn/293 Zelltest (IC_{50} (μ M))
Beispiel 1	0,023	0,42
Beispiel 2	0,015	0,33
Beispiel 3	0,0095	1,0
Beispiel 4	0,012	0,85
Beispiel 5	0,015	0,42
Beispiel 6	0,028	2,0
Beispiel 7	0,011	0,40
Beispiel 8	0,060	1,0
Beispiel 9	0,046	1,8
Beispiel 10	0,095	6,9
Beispiel 11	0,009	0,11
Beispiel 12	0,023	0,22
Beispiel 13	0,097	0,21
Beispiel 14	0,040	0,69
Beispiel 15	0,035	0,58

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,



wobei

A und B: Wasserstoff darstellen,

X: (C_3-C_6) -Alkandiy, (C_3-C_6) -Alkendiyl oder (C_3-C_6) -Alkyndiy ist,

Y $-S(O)_2-$ oder $-C(O)-O-$ ist, wobei die divalenten Reste, welche Y repräsentieren, über die freie Bindung auf ihrer rechten Seite an die Gruppe R^1 gebunden sind,

R^1 ein (C_1-C_{16}) -Alkyl-, (C_3-C_{14}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -Alkyl-, (C_5-C_{14}) -Aryl- oder (C_5-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -Alkylreste ist, wobei die Alkyl- und Arylreste einfach, zweifach oder dreifach durch identische oder unterschiedliche Substituenten aus der Reihe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl, und (C_5-C_{14}) -Aryl substituiert sind,

R^2 $-C(O)R^4$ darstellt,

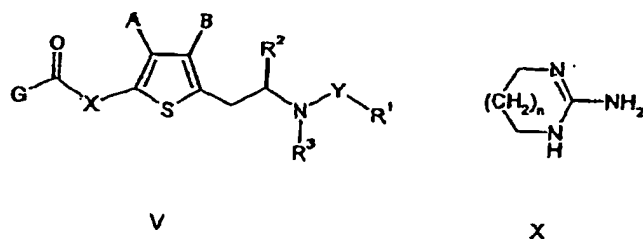
R^3 Wasserstoff darstellt,

R^4 Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy ist,

n für null, eins oder zwei steht,

in all ihren stereoisomeren Formen und Gemische davon in sämtlichen Verhältnissen sowie deren physiologisch tolerierbaren Salze.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I aus Anspruch 1, welches das Umsetzen einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel X umfasst,



wobei A, B, X, Y, R¹, R², R³ und n wie in Anspruch 1 definiert sind, wobei funktionelle Gruppen jedoch in Form von Vorläufergruppen vorkommen können oder durch Schutzgruppen geschützt sein können und G eine Hydroxy- oder eine Abgangsgruppe darstellt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der Formel I aus Anspruch 1 und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

4. Verbindung der Formel 1 aus Anspruch 1 und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze zur Verwendung als pharmazeutisches Mittel.

5. Verbindung der Formel 1 aus Anspruch 1 und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze zur Verwendung als Vitronectinrezeptor-Antagonist.

6. Verbindung der Formel 1 aus Anspruch 1 und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze zur Verwendung als Hemmstoff der Knochenresorption, zur Therapie oder Prophylaxe von Osteoporose, als Hemmstoff von Tumorwachstum und Tumormetastasierung, als Entzündungshemmer oder zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Restenosen, Arteriosklerose, Nephropathien, Retinopathien, Psoriasis oder rheumatischer Arthritis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen