



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 30 740 T2 2007.04.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 086 098 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 30 740.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03064**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 924 879.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/059992**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.04.2007**

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

**A61K 31/505 (2006.01)**

**C07D 333/38 (2006.01)**

**A61K 31/38 (2006.01)**

**C07D 333/40 (2006.01)**

**C07D 409/14 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**98109077 19.05.1998 EP**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SCHEUNEMANN, Karl-Heinz, D-65835 Liederbach, DE; KNOLLE, Jochen, D-65830 Kriftel, DE; PEYMAN, Anuschirwan, D-65779 Kelkheim, DE; WILL, William, David, D-65830 Kriftel, DE; CARNIATO, Denis, F-91460 Marcoussis, FR; GOURVEST, Jean-Francois, F-77410 Claye Souilly, FR; GADEK, Thomas, Oakland, CA 94611, US; MCDOWELL, Robert, San Francisco, CA 94114, US; BODARY, Catherine, Sarah, San Bruno, CA 94066, US; CUTHBERTSON, Andrew, Robert, North Fitzroy, VIC 3068, AU**

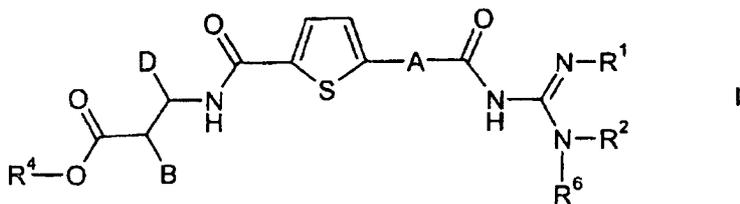
(54) Bezeichnung: **THIENYL SUBSTITUIERTE ACYLGUANIDINE ALS KNOCHENRESORPTIONSHEMMER UND ALS VITRONECTIN-REZEPTOR ANTAGONISTEN**

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 bezieht sich auf Thienyl-substituierte Acylguanidin-Derivate, wie Verbindungen der Formel I



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ , A, B und D die nachfolgend angegebenen Bedeutungen haben, ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind wertvolle pharmazeutisch wirksame Verbindungen. Sie sind Vitronectin-Rezeptor-Antagonisten und Inhibitoren von Knochenresorption durch Osteoklasten. Sie sind beispielsweise für die Therapie und Vorbeugung von Erkrankungen geeignet, die mindestens teilweise durch ein unerwünschtes Maß an Knochenresorption, beispielsweise Osteoporose, hervorgerufen werden. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten Acylguanidinen, ihre Verwendung, insbesondere als wirksame Bestandteile in Pharmazeutika, und diese umfassende pharmazeutische Zubereitungen.

**[0002]** Menschliche Knochen sind Gegenstand eines konstanten dynamischen Erneuerungsprozesses, umfassend Knochenresorption und Knochenbildung. Diese Prozesse werden durch Typen von Zellen gesteuert, die für diese Zwecke spezialisiert sind. Knochenresorption basiert auf der Zerstörung von Knochenmatrix durch Osteoklasten. Der Hauptteil von Knochenstörungen basiert auf einem gestörten Gleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenresorption. Osteoporose ist eine Krankheit, gekennzeichnet durch niedrige Knochenmasse und erhöhte Knochenzerbrechlichkeit, resultierend in einem erhöhten Bruchrisiko. Dies resultiert aus einem Defizit neuer Knochenbildung gegenüber Knochenresorption während des anhaltenden Umbildungsprozesses. Herkömmliche Osteoporose-Behandlung umfasst beispielsweise die Verabreichung von Bisphosphonaten, Östrogenen, Östrogen/Progesteron (Hormonersatztherapie oder HRT), Östrogen-Agonisten/Antagonisten (ausgewählte Östrogen-Rezeptormodulatoren oder SERMs), Calcitonin, Vitamin D-Analogen, Nebenschilddrüsenhormon, Wachstumshormon-Sekretagogum oder Natriumfluorid (Jardine et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1996, 31, 211).

**[0003]** Aktivierte Osteoklasten sind polynucleare Zellen mit einem Durchmesser von bis zu 400  $\mu\text{m}$ , die Knochenmatrix entfernen. Aktivierte Osteoklasten werden an die Oberfläche der Knochenmatrix angehaftet und sekretieren proteolytische Enzyme und Säuren in die sogenannte "Versiegelungszone", die Region zwischen ihrer Zellmembran und der Knochenmatrix. Die saure Umgebung und die Proteasen bewirken die Zerstörung des Knochens. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibieren Knochenresorption durch Osteoklasten.

**[0004]** Studien haben gezeigt, dass die Anhaftung von Osteoklasten an die Knochen durch Integrin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Osteoklasten gesteuert werden. Integrine sind eine Superfamilie von Rezeptoren, die u.a. den Fibrinogen-Rezeptor  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$  auf Blutplättchen und den Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$  umfassen. Der Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$  ist ein Membran-Glykoprotein, das auf der Zelloberfläche einer Anzahl von Zellen, wie Endothelialzellen, Zellen der vaskulären glatten Muskulatur, Osteoklasten und Tumorzellen exprimiert wird. Der Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$ , der auf der Osteoklasten-Membran exprimiert wird, kontrolliert den Prozess der Osteoklast-Anhaftung an die Knochen und Knochenresorption und trägt somit zur Osteoporose bei.  $\alpha_v\beta_3$  bindet in diesem Fall an die Knochenmatrix-Proteine, wie Osteopontin, Knochensialoprotein und Thrombospondin, die das Tripeptid-Motif Arg-Gly-Asp (oder RGD) enthalten.

**[0005]** Horton und Mitarbeiter beschreiben RGD-Peptide und Anti-Vitronectin-Rezeptor-Antikörper (23C6), die Zahnzerstörung durch Osteoklasten und Migration von Osteoklasten inhibieren (Horton et al., Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368). In J. Cell. Biol. 1990, 111, 1713, beschreibt Sato et al. Echistatin, ein RGD-enthaltendes Peptid aus Schlangengift, als einen potentiellen Inhibitor der Knochenresorption in einer Gewebekultur und als einen Inhibitor von Osteoklast-Adhäsion an die Knochen. Fisher et al. (Endocrinology 1993, 132, 1411) war in der Lage, in Ratten zu zeigen, dass Echistatin ebenfalls Knochenresorption in vivo inhibiert. Yamamoto et al. (Endocrinology 1998, 139, 1411) zeigen, dass Echistatin Knochenverlust in ovariectomierten Mäusen und Ratten verhindert.

**[0006]** Es wurde ferner gezeigt, dass das Vitronectin  $\alpha_v\beta_3$  auf Humanzellen der vaskulären glatten Muskulatur

der Aorta die Migration von diesen Zellen in die Neointima stimuliert, die schließlich zu Arteriosklerose und Restenose nach Angioplastie führt (Brown et al., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815). Yue et al. (Pharmacology Reviews and Communications 1998, 10, 9) zeigten die Inhibierung von Neointima-Bildung unter Verwendung eines  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten.

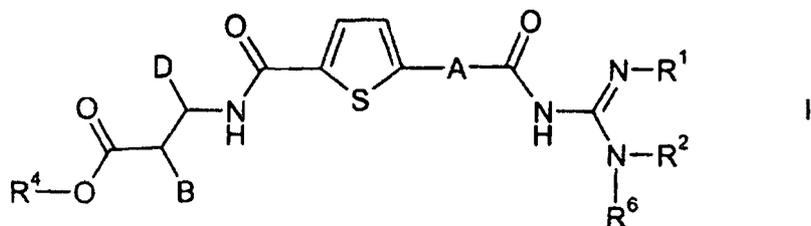
**[0007]** Brooks et al. (Cell 1994, 79, 1157) zeigen, dass Antikörper gegen  $\alpha_v\beta_3$  oder  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten eine Schrumpfung von Tumoren verursachen können, indem die Apoptose von Blutgefäßzellen während der Angiogenese induziert wird. Der Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$  ist ebenfalls in die Progression einer Vielzahl anderer Typen von Krebs involviert und wird in bösartigen Melanomzellen überexprimiert (Engleman et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31, 191). Die Melanom-Invasivität korrelierte mit dieser Überexpression (Stracke et al., Encyclopedia of Cancer, Bd. III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis et al., Clinical Science 1996, 91, 639). Carron et al. (Cancer Res. 1998, 58, 1930) beschreiben die Inhibierung von Tumorwachstum und die Inhibierung von Hypercalcämie von bösartigen Tumoren unter Verwendung eines  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten.

**[0008]** Friedlander et al. (Science 1995, 270, 1500) beschreiben Anti- $\alpha_v\beta_3$ -Antikörper oder  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten, die die bFGF-induzierten Angiogeneseverfahren im Rattenauge inhibieren, eine Eigenschaft, die therapeutisch in der Behandlung von Retinopathien verwendet werden kann. Storgard et al. (J. Clin. Invest. 1999, 103, 47) beschreiben die Verwendung von  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten in der Behandlung von arthritischen Erkrankungen. Hammes et al. zeigten, dass cyclische peptidische  $\alpha_v\beta_3$ -Antagonisten Angiogenese in einem ischämischen Retinopathie-Modell inhibieren (Nature Medicine 1996, 2, 529). Die Beeinflussung des Vitronectin-Rezeptors oder der Wechselwirkungen, in die er einbezogen ist, bietet somit die Möglichkeit, verschiedene Erkrankungszustände zu beeinflussen, deren Therapie und Prophylaxe fortwährend einen Bedarf für geeignete pharmazeutisch wirksame Bestandteile liefern.

**[0009]** Die Patentanmeldung WO-A-94/12181 beschreibt substituierte aromatische oder nicht-aromatische Ringsysteme, und die WO-A-94/08577 beschreibt substituierte Heterocyclen als Fibrinogen-Rezeptorantagonisten und Inhibitoren von Plättchenaggregation. Die EP-A-528 586 und die EP-A-528 587 offenbaren Aminoalkyl-substituierte oder Heterocyclen-substituierte Phenylalanin-Derivate, und die WO-A-95/32710 offenbart Aryl-Derivate als Inhibitoren von Knochenresorption durch Osteoklasten. Die WO-A-96/00574 beschreibt Benzodiazepine und die WO-A-96/00730 beschreibt Fibrinogen-Rezeptorantagonist-Templates, insbesondere Benzodiazepine, die mit einem Stickstofftragenden 5-gliedrigen Ring verbunden sind, als Vitronectin-Rezeptor-Antagonisten. Die EP-A-820 991 offenbart Cycloalkyl-Derivate, die internationale Patentanmeldung WO-A-9932457 offenbart Carbaminsäureester-Derivate und die internationale Patentanmeldung WO-A-9937621 offenbart Sulfonamide, die Vitronectin-Rezeptor-Antagonisten darstellen. Bestimmte Thiophen-Derivate, die potente und selektiv agierende Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten sind, werden in der WO-A-94/08577 offenbart. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Thienyl-substituierten Acylguanidine der vorliegenden Erfindung besonders starke Inhibitoren des Vitronectin-Rezeptors und der Knochenresorption durch Osteoklasten darstellen.

**[0010]** Die US 5 703 074 beschreibt Thiophenverbindungen, die eine Methyl-Substitution an der Position-2 und mindestens zwei andere Substitutionen an den anderen Positionen aufweisen. Solche Verbindungen können in der Behandlung von Pathologien, charakterisiert durch einen Verlust von Knochengewebe, eingesetzt werden.

**[0011]** Somit sind ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel I



**[0012]** worin,

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen ( $C_1$ - $C_9$ )-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen ( $C_3$ - $C_7$ )-Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl- $(C_1$ - $C_6$ )-alkyl-, ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Heteroaryl, ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Heteroaryl- $(C_1$ - $C_6$ )-alkyl-, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl- $(C_1$ - $C_6$ )-alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$  oder  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$  darstellt;

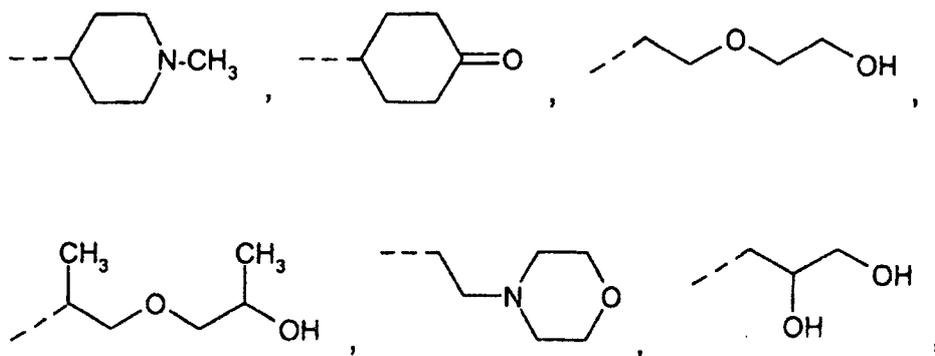
D Wasserstoff,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$  oder  $\text{R}^5$  darstellt;

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ , das unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Resten  $\text{R}^3$  substituiert ist, darstellen; oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(\text{C}_2-\text{C}_9)\text{-Alkylen-Rest}$  darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl-}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl-}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_6-\text{C}_6)\text{-alkyl-}$  und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten  $\text{R}^3$  und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend ein oder zwei Ring-Stickstoffatome, darstellt, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im  $(\text{C}_2-\text{C}_9)\text{-Alkylen-Rest}$  kondensiert werden kann;

$\text{R}^3$   $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$ , Halogen, Trifluormethyl, Hydroxyl, Nitro oder Amino darstellt;

$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-CO-O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl-}$  oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ , das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl-S(O)}_2\text{-}$ ,  $-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$  und  $-\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^{7a}\text{R}^{7b}\text{Q}^-$ , wobei  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{7a}$  und  $\text{R}^{7b}$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$  oder  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl-}$  ist, darstellt, und  $\text{Q}^-$  ein physiologisch tolerierbares Arylon darstellt, oder  $\text{R}^4$  ist einer der Reste:



worin die Bindungen, über die die Reste gebunden werden, durch gestrichelte Linien angegeben sind;

$\text{R}^5$   $(\text{C}_1-\text{C}_{14})\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-}$ ,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-}$  oder  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})\text{-Heteroaryl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-}$  darstellt, wobei der  $(\text{C}_1-\text{C}_{14})\text{-Alkyl-Rest}$  unsubstituiert ist oder substituiert mit ein oder mehreren Halogenatomen und wobei der Aryl-Rest und der Heteroaryl-Rest unsubstituiert sind, oder substituiert sind mit einem oder mehreren Resten  $\text{R}^3$ ;

$\text{R}^6$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-O-CO-}$ , Hydroxyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl-O-CO-O-}$  oder Nitro darstellt; in sämtlichen ihrer stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon in sämtlichen Verhältnissen und ihrer physiologisch tolerierbaren Salzen und ihrer Propharmaka, nämlich ihrer Ester-Propharmaka von Carboxylsäuren, Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Amino- und Guanidinogruppen, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus der Gruppe  $\text{R}^{10}\text{-CO-}$  und  $\text{R}^{11}\text{-OCO-}$ ,  $\text{R}^{10}$  und  $\text{R}^{11}$  werden später definiert.

**[0013]** Sämtliche Reste, die mehrfach in den Verbindungen der Formel I vorkommen können, beispielsweise Substituenten, die in Gruppen, wie Alkylgruppen, Alkylengruppen, Arylgruppen etc., vorliegen, oder Reste, wie  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  etc., können jeweils unabhängig von einander die angegebenen Bedeutungen haben. Sämtliche derartige Reste können jeweils verschieden oder identisch sein.

**[0014]** Alkyl-Reste können geradkettig oder verzweigt, gesättigt oder einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Dies trifft ebenfalls zu, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten von anderen Resten auftreten, beispielsweise in Alkoxy-Resten, Alkoxycarbonyl-Resten oder Arylalkyl-Resten. Dasselbe gilt für Alkylen-Reste. Beispiele von geeigneten Alkyl-Resten sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Hexadecyl, Octadecyl, einschließlich der n-Isomeren von sämtlichen dieser Alkyl-Reste, genauso wie beispielsweise Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,4-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl. Bevorzugte Alkyl-Reste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Die zweiwertigen Reste entsprechen den oben erwähnten einwertigen Resten, beispielsweise Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen, 1,2-Propylen (= Methyl-

lethylen), 2,3-Butylen (= 1,2-Dimethylethylen), 1,4-Butylen, 1,6-Hexylen, sind Beispiele von Alkylen-Resten (= Alkandiyl-Resten).

**[0015]** Ungesättigte Alkyl-Reste sind beispielsweise Alkenyl-Reste, wie Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl oder Alkynyl-Reste, wie Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl. Ungesättigte Alkylen-Reste, wie Alkenylen-Reste (= Alkendiyl-Reste) und Alkinylen-Reste (= Alkindiyl-Reste) können in ähnlicher Weise geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele von Alkenylen-Resten sind Vinylen, Propenylen oder 2-Butenylen, Beispiele von Alkinylen-Resten sind Ethinylen oder Propinylen.

**[0016]** Cycloalkyl-Reste können monocyclisch, bicyclisch, tricyclisch, tetracyclisch oder pentacyclisch sein, vorausgesetzt, dass sie eine geeignete Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten, und das polycyclische Kohlenwasserstoff-Stammsystem stabil ist. Monocycloalkyl-Reste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl oder Cyclododecyl, die substituiert sein können, aber ebenfalls mit einem oder mehreren identischen oder verschiedenen Resten substituiert sein können, beispielsweise durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl-Resten, wie Methyl. Beispiele von substituierten Monocycloalkyl-Resten, die erwähnt werden können, sind 4-Methylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl. Die zweiwertigen Reste entsprechen den oben erwähnten einwertigen Resten, beispielsweise 1,2-Cyclopropylen, 1,2-Cyclobutylen, 1,2-Cyclopentylen, 1,2-Cyclohexylen, 1,2-Cycloheptylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexylen etc. und sind Beispiele von Cycloalkylen-Resten (= Cycloalkandiyl-Resten).

**[0017]** Bicycloalkyl-Reste, Tricycloalkyl-Reste, Tetracycloalkyl-Reste und Pentacycloalkyl-Reste sind bevorzugt ( $C_6$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl-Reste. Wie monocyclische Cycloalkyl-Reste können polycyclische Cycloalkyl-Reste unsubstituiert oder in jeder gewünschten geeigneten Positionen substituiert sein, beispielsweise durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder ein oder mehrere identische oder verschiedene Halogenatome und/oder eine oder mehrere identische oder verschiedene ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylgruppen, beispielsweise Methyl- oder Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen. Die freie Bindung eines polycyclischen Cycloalkyl-Restes, über den dieser gebunden ist, kann in irgendeiner gewünschten Position im Molekül angeordnet sein; der Rest kann somit über ein Brückenkopf-Atom oder über ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann ebenfalls in irgendeiner gewünschten stereochemischen Position angeordnet sein, beispielsweise in einer exo-Position oder einer endo-Position. Beispiele von Bicycloalkyl-Resten und Tricycloalkyl-Resten sind Camphanyl, Bornyl, Adamantyl, wie 1-Adamantyl und 2-Adamantyl, Caranyl, Epiisobornyl, Epibornyl, Norbornyl und Norpinanyl. Ein Beispiel eines Pentacycloalkyl-Rests ist der Cubyl-Rest (Pentacyclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]octyl-Rest).

**[0018]** Beispiele von Halogen sind Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0019]** Wenn nicht anders angegeben, umfasst ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl heterocyclische ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Reste (= ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Heteroaryl-Reste), worin 1 oder mehrere der 5 bis 14 Ringkohlenstoffatome durch Heteroatome, wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, ersetzt sind, und carbocyclische ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-Reste. Beispiele von carbocyclischen ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-Resten und damit ebenfalls Beispiele von ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Resten sind Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Wenn nicht anders angegeben, können Aryl-Reste, beispielsweise Phenyl-Reste, unsubstituiert oder durch ein, zwei, drei, vier oder fünf identische oder verschiedene Reste substituiert sein, bevorzugt durch ein, zwei oder drei Reste. Insbesondere, wenn nicht anders angegeben, können Aryl-Reste durch identische oder verschiedene Reste aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, insbesondere ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, insbesondere ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Halogen, wie Fluor, Chlor und Brom, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy substituiert sein. Im allgemeinen können nur bis zu zwei Stickstoffgruppen als Substituenten in den Verbindungen der erfindungsgemäßen Formel I auftreten.

**[0020]** In monosubstituierten Phenyl-Resten kann der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position angeordnet sein, wobei die 3- und 4-Positionen bevorzugt sind. Wenn Phenyl disubstituiert ist, können die Substituenten in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position sein. In dreifach substituierten Phenyl-Resten können die Substituenten in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,3,6-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position oder der 3,4,5-Position sein.

**[0021]** Neben carbocyclischen Systemen können auch ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Reste monocyclische oder polycyclische aromatische Ringsysteme sein, in denen 1, 2, 3, 4 oder 5 Ringkohlenstoffatome des entsprechenden cyclischen Kohlenwasserstoffsystems durch Heteroatome ersetzt sind, vorausgesetzt, dass das resultierende aromatische heterocyclische System stabil ist. Somit sind in derartigen heterocyclischen ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Resten 5 bis 14 Ringatome vorhanden, von denen 1 bis 5 Ringatome Heteroatome sind, und die anderen sind Kohlen-

stoffatome. Die Heteroatome können identisch oder verschieden sein. Insbesondere werden die Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Beispiele derartiger heterocyclischer ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Reste (= ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Heteroaryl-Reste) und somit ebenfalls Beispiele von ( $C_5$ - $C_{14}$ )-Aryl-Resten sind Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, wie 2-Pyridyl oder 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl, Cinnolanyl,  $\beta$ -Carbolinyl oder Benzo-, Cyclopenta-, Cyclohexa- oder Cyclohepta-kondensierte Derivate dieser Reste. Wenn nicht anders angegeben, gelten die obigen Ausführungen bezüglich der Substituenten an carbocyclischen Aryl-Resten ebenfalls für Heteroaryl-Reste. Somit können Heteroaryl-Reste unsubstituiert oder in allen gewünschten Positionen durch ein oder mehrere Substituenten substituiert sein, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf identische oder verschiedene Substituenten, insbesondere jene Substituenten, die oben als Substituenten an carbocyclischen Aryl-Systemen aufgelistet sind.

**[0022]** In den Reihen der Heteroaryl-Reste sind monocyclische oder bicyclische aromatische Ringsysteme bevorzugt, die 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome enthalten, insbesondere 1 oder 2 Ringheteroatome, aus der Gruppe, bestehend aus N, O und S, und die unsubstituiert oder substituiert sind durch ein, zwei oder drei identische oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe bestehend aus ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl. Insbesondere bevorzugte Heteroaryl-Reste sind monocyclische oder bicyclische aromatische 5- bis 10-gliedrige Ringsysteme, die 1 bis 3 Heteroatome enthalten, insbesondere 1 bis 2 Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O und S, und die unsubstituiert oder substituiert sind durch ein bis zwei identische oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe, bestehend aus ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy.

**[0023]** Optisch aktive Kohlenstoffatome, die in den Verbindungen der Formel I vorliegen, können unabhängig von einander R-Konfiguration oder S-Konfiguration haben. Die Verbindungen der Formel I können in Form von reinen Enantiomeren oder reinen Diastereomeren oder in Form von Mischungen von Enantiomeren, beispielsweise in Form von Racematen oder in Form von Mischungen von Diastereomeren, vorliegen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf reine Enantiomere und Mischungen von Enantiomeren, genauso wie auf reine Diastereomere und Mischungen von Diastereomeren. Die Erfindung umfasst Mischungen von zwei oder mehr als zwei Stereoisomeren der Formel I, und umfasst sämtliche Verhältnisse von Stereoisomeren in den Mischungen. Im Hinblick auf Ringsysteme, wie Cycloalkyl-Reste oder Cycloalkylen-Reste, in denen die relative Position von Substituenten oder freien Bindungen, beispielsweise die relative Position der zwei freien Bindungen in Cycloalkylen-Resten in der Regel als Trans-Position oder Cis-Position jeweils bezeichnet wird, umfasst die vorliegende Erfindung die Cis-Isomere genauso wie die Trans-Isomere und ebenfalls Mischungen von Cis-Isomeren und Trans-Isomeren in sämtlichen Verhältnissen. Doppelbindungen in den Verbindungen der Formel I können unabhängig E-Konfiguration oder Z-Konfiguration haben. Im Hinblick auf jedes Auftreten von E/Z-Isomerie umfasst die vorliegende Erfindung sowohl reine E-Isomere als auch reine Z-Isomere und E/Z-Mischungen in sämtlichen Verhältnissen. Die Erfindung umfasst ebenfalls alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I, beispielsweise neben der in der Formel I gezeigten Form, auch die Form, in der die Acylguanidin-Einheit vorliegt als eine  $-CO-N=C(NHR^1)-NR^2R^6$ -Gruppe, und sämtliche anderen Formen, die sich von einander durch verschiedene Positionen von mobilen Wasserstoffatomen unterscheiden. Wenn gewünscht, können individuelle Stereoisomere aus Mischungen von Stereoisomeren durch herkömmliche Separationstechniken, die dem Fachmann im Stand der Technik wohlbekannt sind, erhalten werden, oder sie können unter Verwendung stereochemisch einheitlicher Ausgangsmaterialien oder Verwendung stereoselektiver Synthesen erhalten werden. Diastereomere, umfassend Cis/Trans-Isomere und E/Z-Isomere, können in die individuellen Isomere, beispielsweise durch Chromatographie, aufgetrennt werden. Racemate können in die zwei Enantiomeren durch herkömmliche Aufspaltungsverfahren, wie beispielsweise Chromatographie auf chiralen Phasen oder Kristallisation von Derivaten, aufgetrennt werden.

**[0024]** Physiologisch tolerierbare Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere nicht-toxische physiologisch verwendbare Salze oder pharmazeutisch verwendbare Salze. Derartige Salze von Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen enthalten, beispielsweise Carboxylgruppen, sind beispielsweise Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, wie beispielsweise Natriumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze und Calciumsalze, und auch Salze mit physiologisch tolerierbaren quaternären Ammoniumionen, genauso wie auch Säure-Additionssalze mit Ammoniak, und mit physiologisch tolerierbaren organischen Aminen, wie beispielsweise Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin. Verbindungen der Formel I, die basische Gruppen enthalten, bilden Säure-Additionssalze, beispielsweise mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Carboxylsäuren und Sulfonsäuren, wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe neben einer sauren Gruppe enthalten, beispielsweise die Guanidinogruppe und eine Carboxylgruppe, können als Zwitterionen (Betaine) vorliegen, die ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

**[0025]** Das physiologisch tolerierbare Arylon  $Q^-$ , das in den Verbindungen der Formel I enthalten ist, wenn  $R^4$  ein Alkyl-Rest ist, der eine positiv geladene Ammoniumgruppe als Substituent trägt, ist insbesondere ein einwertiges Arylon oder ein Äquivalent eines mehrwertigen Arylons, einer nicht-toxischen, physiologisch verwendbaren oder pharmazeutisch verwendbaren anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise das Arylon oder ein Arylon-Äquivalent einer der oben erwähnten Säuren, die für die Bildung der Säure-Additionssalze geeignet sind.  $Q^-$  kann somit beispielsweise sein: ein Arylon (oder ein Arylon-Äquivalent), wie Chlorid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Citrat, Benzoat, Maleat, Fumarat, Tartrat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat.

**[0026]** Salze von Verbindungen der Formel I können erhalten werden durch herkömmliche Verfahren, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind, beispielsweise durch Kombinieren einer Verbindung der Formel I mit jeweils einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder aus anderen Salzen durch Kationen-Austausch oder Arylonen-Austausch. Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls sämtliche Salze der Verbindungen der Formel I, die aufgrund geringer physiologischer Tolerierbarkeit nicht direkt zur Verwendung in Pharmazeutika geeignet sind, aber beispielsweise geeignet sind als Zwischenverbindungen zum Ausführen chemischer Modifikationen der Verbindungen der Formel I, oder die als Ausgangsmaterialien für die Herstellung von physiologisch tolerierbaren Salzen geeignet sind.

**[0027]** Detaillierte Informationen betreffend Propharmaka sind beispielsweise in Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996), 115-130; Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Hg. Elsevier, 1985; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991), 443; Saulnier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994), 1985; Safadi et al., *Pharmaceutical Res.* 10 (1993), 1350, zu finden. Propharmaka für die Verbindungen der Formel I sind Ester-Propharmaka von Carboxylsäuregruppen, insbesondere die COOH-Gruppe, die vorliegt, wenn  $R^4$  in der Gruppe COOR<sup>4</sup> Wasserstoff ist, und ebenfalls Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und insbesondere die Guanidinogruppe. In den Acyl-Propharmaka oder Carbamat-Propharmaka wird einmal oder mehr als einmal, beispielsweise einmal oder zweimal, ein Wasserstoffatom an einem Stickstoffatom in einer Gruppe, wie einer Aminogruppe oder einer Guanidinogruppe, durch eine Acylgruppe oder einer Carbamatgruppe ersetzt. Geeignete Acylgruppen und Carbamatgruppen für die Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka sind die Gruppen  $R^{10}$ -CO- und  $R^{11}$ O-CO-, worin  $R^{10}$  darstellt: Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl-,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome ersetzt werden können durch Heteroatome wie N, O, S, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt werden können durch Heteroatome, wie N, O und S, und  $R^{11}$  hat, mit Ausnahme von Wasserstoff die für  $R^{10}$  angegebenen Bedeutungen.

**[0028]** Die Gruppe A in der Formel I kann beispielsweise der Rest  $-(CH_2)_p-$  sein, worin p 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 ist, und die unsubstituiert sein kann oder wie oben für die Gruppe A im Allgemeinen angegeben substituiert sein kann. Beispiele eines  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkylen-Rests, der die Gruppe A darstellt, sind 1,2-Cyclopropylen oder 1,2-Cyclobutylen, die unsubstituiert oder substituiert sein können, wie oben angegeben. Wenn ein Alkyl- oder Cycloalkylen-Rest, der A darstellt, substituiert ist, ist dieser bevorzugt mit ein oder zwei Substituenten substituiert. Die Gruppe A ist bevorzugt ein gesättigter oder ungesättigter zweiwertiger  $(C_1-C_5)$ -Alkylen-Rest, beispielsweise der Rest  $-(CH_2)_p-$ , worin p 1, 2, 3, 4 oder 5 ist, oder ist ein zweiwertiger  $(C_3-C_5)$ -Cycloalkylen-Rest, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -alkyl und Oxo. Insbesondere bevorzugt ist A ein gesättigter oder ungesättigter zweiwertiger  $(C_1-C_3)$ -Alkylen-Rest, beispielsweise der Rest  $-(CH_2)_p-$ , worin p 1, 2 oder 3 ist, oder ist ein zweiwertiger  $(C_3-C_5)$ -Cycloalkylen-Rest, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist, oder substituiert ist durch ein oder zwei Reste aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -alkyl und Oxo. Insbesondere bevorzugt ist A eine unsubstituierte  $(C_1-C_3)$ -Alkylengruppe, beispielsweise eine  $-CH_2$ -Gruppe, eine  $-CH_2-CH_2$ -Gruppe oder eine  $CH_2-CH_2-CH_2$ -Gruppe.

**[0029]** Außer anders angegeben, können Aryl-Reste und Heteroaryl-Reste, die in der Gruppe B vorhanden sind, unsubstituiert sein oder substituiert mit ein oder mehreren Substituenten, wie oben im Detail für Aryl-Reste und Heteroaryl-Reste im Allgemeinen angegeben. Wenn eine  $(C_1-C_{14})$ -Alkylgruppe, die in der Gruppe B vorhanden ist, substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen, ist sie bevorzugt substituiert mit 1, 2, 3, 4, 5,

6 oder 7 identischen oder verschiedenen Halogenatomen, insbesondere bevorzugt mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatomen. Die Halogenatome können in jeder gewünschten Position vorliegen. Bevorzugte Halogenatome, die als Substituenten in einer (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkylgruppe auftreten, sind Fluor und Chlor. Die Gruppe B ist bevorzugt Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen, NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl. Wenn D (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl oder R<sup>5</sup> ist, ist die Gruppe B insbesondere bevorzugt Wasserstoff. Wenn D Wasserstoff ist, ist die Gruppe B insbesondere bevorzugt eine von Wasserstoff verschiedene Gruppe. Wenn D Wasserstoff ist, ist die Gruppe B insbesondere bevorzugt eine Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl, worin die Alkylgruppe unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert ist, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl und -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl.

**[0030]** Wenn nicht anders angegeben, können Aryl-Reste und Heteroaryl-Reste, die in der Gruppe D vorhanden sind, unsubstituiert sein oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, wie oben im Detail für Aryl-Reste und Heteroaryl-Reste im Allgemeinen angegeben. Wenn B Wasserstoff ist, ist die Gruppe D bevorzugt (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl oder R<sup>5</sup>, insbesondere bevorzugt (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl. Wenn B eine von Wasserstoff verschiedene Gruppe ist, ist die Gruppe D bevorzugt Wasserstoff.

**[0031]** Wenn Alkyl-Reste, die R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> darstellen, substituiert sind, sind sie bevorzugt unabhängig voneinander monosubstituiert oder disubstituiert, insbesondere monosubstituiert, durch identische oder verschiedene Reste R<sup>3</sup>. Wenn die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Alkyl-Rest darstellen, der substituiert ist, ist der Alkyl-Rest bevorzugt durch 1, 2, 3 oder 4 identische oder verschiedene Substituenten substituiert. Ein Beispiel eines Alkyl-Rests, der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen darstellt, ist der Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 darstellt, und der unsubstituiert oder wie oben angegeben substituiert sein kann.

**[0032]** Wenn die zwei Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen zweiwertigen gesättigten oder ungesättigten (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkyl-Rest darstellen, bilden diese zwei Reste zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, und dem zentralen Kohlenstoffatom der Guanidinogruppe, an das diese zwei Stickstoffatome gebunden sind, einen monocyclischen 1,3-Diazaheterocyclus, der an das Stickstoffatom in der Gruppe A-CO-NH über seine 2-Position gebunden ist. Der 1,3-Diazaheterocyclus kann wie oben angegeben im (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkyl-Rest und/oder am Guanidino-Stickstoffatom, das einen Teil des Diazaheterocyclus bildet, substituiert sein. Beispiele von Resten derartiger 1,3-Diazaheterocyclen sind der 2-Imidazolyl-Rest, der 4,5-Dihydro-2-imidazolyl-Rest, der 1,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinyl-Rest oder der 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl-Rest. Wenn ein 5- oder 7-gliedriger Ring mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkyl-Rest kondensiert wird, dann bilden die zwei Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit den zwei Stickstoffatomen, an die sie gebunden sind, und dem zentralen Kohlenstoffatom der Guanidinogruppe, an das diese zwei Stickstoffatome gebunden sind, einen bicyclischen 1,3-Diazaheterocyclus, der an das Stickstoffatom in der Gruppe A-CO-NH gebunden ist, und der wie angegeben substituiert sein kann. Der fusionierte (oder kondensierte) 5- bis 7-gliedrige Ring kann gesättigt oder einfach ungesättigt oder zweifach ungesättigt oder aromatisch sein. Somit kann beispielsweise ein Cyclopentan-Ring, ein Cyclohexan-Ring, ein Cyclohexen-Ring, ein Cyclohexadien-Ring, ein Cycloheptan-Ring oder ein Benzol-Ring an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkyl-Rest kondensiert sein. Beispiele von Resten derartiger bicyclischer Heterocyclen, die die Gruppe -C(=NR<sup>1</sup>)-NR<sup>2</sup>R<sup>6</sup> darstellen kann, und die somit an das Stickstoffatom in der Gruppe A-CO-NH gebunden sein kann, sind der 1,3a,4,5,6,6a-Hexahydro-1,3-diazapentalen-2-yl-Rest, der 1H-2-Benzimidazolyl-Rest, der 3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-benzimidazol-2-yl-Rest, der 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl-Rest, der 4,7-Dihydro-1H-benzimidazol-2-yl-Rest oder der 1H-Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-Rest. Wenn ein carbocyclischer oder heterocyclischer Ring, kondensiert an eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, in einer Alkylengruppe, dargestellt durch R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen, substituiert ist, ist er bevorzugt substituiert durch ein oder zwei identische oder verschiedene Reste R<sup>3</sup>.

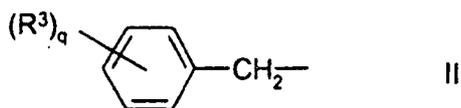
**[0033]** Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind bevorzugt Wasserstoff oder zusammen ein gesättigter oder ungesättigter, insbesondere ein gesättigter zweiwertiger (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-Rest, insbesondere ein (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-Rest, insbesondere ein (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl-Rest, der unsubstituiert ist oder mit einem oder zwei identischen oder verschiedenen Resten substituiert ist, insbesondere mit einem Rest aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl und Oxo, worin ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit R<sup>3</sup>, insbesondere mit einem oder zwei Resten R<sup>3</sup>, und der ein carbocyclischer Ring oder ein heterocyclischer Ring ist, enthaltend ein oder zwei Ring-Stickstoffatome, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Alkyl-Rest kondensiert sein kann. Die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind insbesondere bevorzugt Wasserstoff oder sind zusammen der Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, worin p 2, 3, 4 oder 5 ist, bevorzugt 2, 3 oder 4, insbesondere bevorzugt 2 oder 3, und der unsubstituiert ist oder mit einem

bis vier, insbesondere einem oder zwei, identischen oder verschiedenen Resten aus der Gruppe bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl- und Oxo substituiert ist, wo ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist, oder substituiert ist mit R<sup>3</sup>, insbesondere mit einem oder zwei Resten R<sup>3</sup>, und der ein carbocyclischer Ring oder ein heterocyclischer Ring ist, enthaltend ein oder zwei Ring-Stickstoffatome, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- kondensiert sein kann. Insbesondere bevorzugt sind R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide Wasserstoff, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> sind zusammen ein 1,2-Ethylen-Rest-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder ein 1,3-Propylen-Rest -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

**[0034]** R<sup>3</sup> ist bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy.

**[0035]** R<sup>4</sup> ist bevorzugt Wasserstoff oder ist unsubstituiertes oder substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, insbesondere bevorzugt Wasserstoff, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert durch einen Rest aus der Gruppe bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>- und NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, worin R<sup>7</sup> und R<sup>7a</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl sind. R<sup>4</sup> ist noch mehr bevorzugt Wasserstoff oder ist unsubstituiertes oder substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, insbesondere bevorzugt Wasserstoff, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert durch einen Rest aus der Gruppe bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>- und -NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, worin R<sup>7</sup> und R<sup>7a</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl sind, darüber hinaus bevorzugt Wasserstoff oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl.

**[0036]** Wenn in einem (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, der R<sup>5</sup> darstellt, der Aryl-Rest oder der Heteroaryl-Rest substituiert ist, ist dieser bevorzugt substituiert mit einem, zwei oder drei identischen oder verschiedenen Substituenten R<sup>3</sup>. Eine Gruppe R<sup>5</sup>, die nicht an eine SO<sub>2</sub>-Gruppe gebunden ist, ist bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl- oder ein Rest der Formel II,



worin die Reste R<sup>3</sup> identisch oder verschieden sein können und an irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rings angeordnet sein können, und worin q 0, 1 oder 2 ist, bevorzugt 0 oder 1, insbesondere bevorzugt 0. Eine derartige Gruppe R<sup>5</sup> ist insbesondere bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl- oder der Rest der Formel II, in der q 0 oder 1 ist. Insbesondere bevorzugt ist eine derartige Gruppe R<sup>5</sup> (C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl-, beispielsweise Adamantylmethyl- oder der Rest der Formel II in der q 0 oder 1 ist. In diesem letzteren Fall ist die Gruppe R<sup>5</sup> ein unsubstituierter Benzyl-Rest oder ein Benzyl-Rest, der in der ortho-, meta- oder para-Position mit einem Rest R<sup>3</sup> monosubstituiert ist. Eine Gruppe R<sup>5</sup>, die an eine SO<sub>2</sub>-Gruppe gebunden ist, d.h. eine Gruppe R<sup>5</sup>, in der Gruppe NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, ist bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen, insbesondere bevorzugt (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, noch bevorzugter (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, worin die Alkylgruppen unsubstituiert sind oder substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen.

**[0037]** R<sup>6</sup> ist bevorzugt Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-CO-, insbesondere bevorzugt Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-CO-, insbesondere bevorzugt Wasserstoff.

**[0038]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene Verbindungen, in denen einer oder mehrere der Reste, definiert in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I, bevorzugte Bedeutungen aufweisen, wobei sämtliche mögliche Kombinationen von bevorzugten Bedeutungen oder spezifischen Bezeichnungen ausdrücklich Gegenstand der vorliegenden Erfindung darstellen. Bevorzugte Verbindungen sind beispielsweise Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> beide Wasserstoff sind, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einer der zweiwertigen Reste 1,2-Ethylen und 1,3-Propylen sind, und R<sup>6</sup> Wasserstoff ist. Auch im Hinblick auf sämtliche bevorzugte Verbindungen sind sämtliche ihrer stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon in sämtlichen Verhältnissen, und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka, wie definiert, von der vorliegenden Erfindung umfasst.

**[0039]** Insbesondere Verbindungen der Formel I sind jene Verbindungen, worin A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{14})$ -Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl oder  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl;

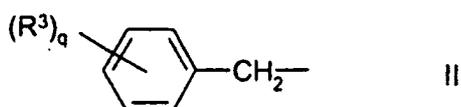
D Wasserstoff,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl oder  $\text{R}^5$  darstellt;

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(\text{C}_2-\text{C}_5)$ -Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert oder mit  $\text{R}^3$  substituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im  $(\text{C}_2-\text{C}_5)$ -Alkylen-Rest kondensiert werden kann;

$\text{R}^3$   $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy darstellt;

$\text{R}^4$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>2</sub>- und  $-\text{NR}^7\text{R}^{7a}$ , worin  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^{7a}$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl sind, darstellt;

$\text{R}^5$   $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl- oder einen Rest der Formel II,



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest  $\text{R}^3$  in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

$\text{R}^6$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-O-CO- darstellt;

in sämtlichen stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon und sämtlichen Verhältnissen und ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und ihrer Propharmaka, wie definiert. Insbesondere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene Verbindungen, worin

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen  $(\text{C}_3-\text{C}_5)$ -Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}^5$ ,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_{14})$ -Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen,  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl oder  $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl;

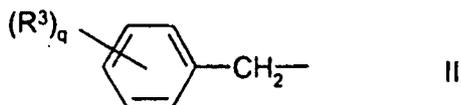
D Wasserstoff,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl oder  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl darstellt;

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkoxy,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl,  $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -Heteroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder mit  $\text{R}^3$  substituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im  $(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -Alkylen-Rest kondensiert werden kann;

$\text{R}^3$   $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy darstellt;

$\text{R}^4$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl darstellt;

$\text{R}^5$   $(\text{C}_1-\text{C}_7)$ -Alkyl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl- oder einen Rest der Formel II



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest  $\text{R}^3$  in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

$\text{R}^6$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl-O-CO- darstellt;

in sämtlichen stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon in sämtlichen Verhältnissen und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka, wie definiert. Insbesondere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind jene, worin

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, wobei der Alkylenrest und der Cycloalkylenrest unsubstituiert sind;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl;

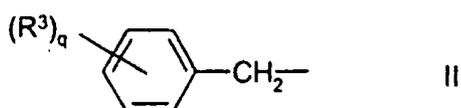
D Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl darstellt;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert oder mit R<sup>3</sup> substituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest kondensiert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy darstellt;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl darstellt;

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder einen Rest der Formel II,



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest R<sup>3</sup> in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-CO- darstellt;

in sämtlichen stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon in sämtlichen Verhältnissen und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka, wie definiert.

**[0040]** Wenn das Kohlenstoffatom, an das die Gruppe B gebunden ist, chiral ist, sind bevorzugte Verbindungen der Formel I weiterhin jene, worin das Kohlenstoffatom, an das die Gruppe B gebunden ist, die S-Konfiguration aufweist, insbesondere in Verbindungen der Formel I, worin D Wasserstoff darstellt. Wenn weiterhin das Kohlenstoffatom, an das die Gruppe D gebunden ist, chiral ist, sind bevorzugte Verbindungen der Formel I jene, worin das Kohlenstoffatom, an das die Gruppe D gebunden ist, S-Konfiguration aufweist, insbesondere in Verbindungen der Formel I, worin B Wasserstoff darstellt.

**[0041]** Eine spezifische Gruppe von Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird gebildet durch die Verbindungen der Formel I, worin

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -NH-CO-R<sup>5</sup>, -NH-CO-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -NH-CO-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -NH-CO-NH-R<sup>5</sup>, -NH-CO-NH-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, -NH-CO-NH-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl darstellt;

D Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl oder R<sup>5</sup> darstellt;

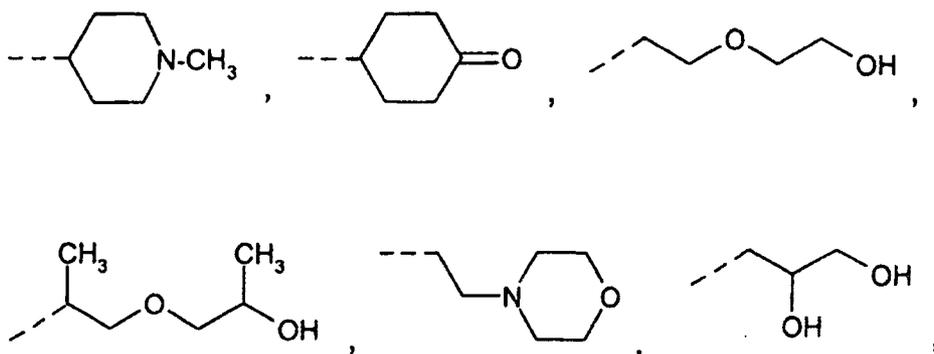
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Resten R<sup>3</sup> ist, darstellen; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten R<sup>3</sup> und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend ein oder zwei Ring-Stickstoffatome, darstellt, mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest kondensiert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxyl, Nitro oder Aminio darstellt;

R<sup>4</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub><sup>-</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup> und -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>Q<sup>-</sup>, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> und R<sup>7b</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- ist, darstellt, und Q<sup>-</sup> ein physiologisch tolerierbares Anion darstellt, oder R<sup>4</sup> ist einer

der Reste:



worin die Bindungen, über die die Reste gebunden werden, durch gestrichelte Linien angegeben sind;

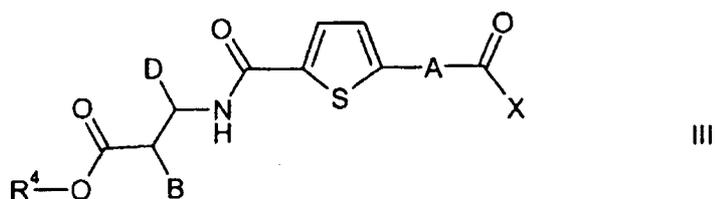
$R^5$  ( $C_1$ - $C_{14}$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl, ( $C_3$ - $C_{12}$ )-Cycloalkyl- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl-, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl- oder  $(C_5$ - $C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl- darstellt, wobei der Aryl-Rest und der Heteroaryl-Rest unsubstituiert sind, oder substituiert sind mit einem oder mehreren Resten  $R^3$ ;

$R^6$  Wasserstoff,  $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl-O-CO-, Hydroxyl,  $(C_1$ - $C_6)$ -Alkyl-O-CO-O- oder Nitro darstellt;

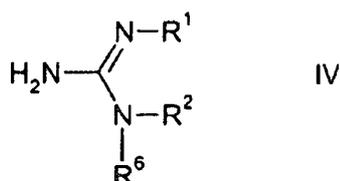
in sämtlichen stereoisomeren Formen und Mischungen hiervon in sämtlichen Verhältnissen und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka, wie definiert.

**[0042]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenfalls auf Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Die Verbindungen können im allgemeinen hergestellt werden beispielsweise im Laufe einer konvergenten Synthese durch Verbindung von zwei oder mehr Fragmenten, die retrosynthetisch aus der Formel I abgeleitet werden können. Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I kann es im Allgemeinen im Laufe der Synthese vorteilhaft oder notwendig sein, funktionelle Gruppen einzuführen, die zu unerwünschten Reaktionen oder Nebenreaktionen im jeweiligen Syntheseschritt führen könnten, in Form von Vorläufergruppen, die später in die gewünschten funktionellen Gruppen, oder vorübergehend blockierten funktionellen Gruppen unter Verwendung einer Schutzgruppenstrategie, die in geeigneter Weise an das spezifische Syntheseproblem angepasst ist, umgewandelt werden. Derartige Strategien sind dem Fachmann im Stand der Technik wohlbekannt (siehe Greene und Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991).

**[0043]** Somit können die Verbindungen der Formel I hergestellt werden, beispielsweise durch Verknüpfen in einer an sich bekannten Art und Weise einer Carboxylsäure oder eines Carboxylsäure-Derivats der Formel III



worin  $R^4$ , A, B und D wie zuvor für die Formel I angegeben definiert sind, oder worin funktionelle Gruppen ebenfalls in Form von Vorläufergruppen vorliegen können, die später in Gruppen, die in den Verbindungen der Formel I vorliegen, umgewandelt werden, oder funktionelle Gruppen können in geschützter Form vorliegen, und worin X eine nucleophil-substituierbare Abgangsgruppe ist, wobei Beispiele hierfür nachfolgend angegeben sind, mit einem Guanidin oder einem Guanidin-Derivat der Formel IV



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^6$  wie für die Formel I angegeben definiert sind, oder worin funktionelle Gruppen in Form von Vorläufergruppen ebenfalls vorliegen können, die später in die Gruppen, die in den Verbindungen der Formel I vorliegen, umgewandelt werden, oder funktionelle Gruppen können in geschützter Form vorliegen. Beispielsweise kann in den Verbindungen der Formel III die Gruppe  $R^4$  neben den für die Formel I angegebenen Bezeichnungen ebenfalls eine Carboxylsäure-Schutzgruppe bezeichnen, die nach Kondensation der Verbindungen der Formel III und IV entfernt wird, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, worin  $R^4$  Wasserstoff

darstellt. In ähnlicher Weise kann beispielsweise die Kondensationsreaktion mit einer Verbindung der Formel III durchgeführt werden, worin B eine Gruppe NH-PG bezeichnet, worin PG eine Amino-Schutzgruppe darstellt, die nach der Kondensationsreaktion entfernt wird, um eine freie Aminogruppe  $\text{NH}_2$  zu ergeben, die dann in die gewünschte Zielgruppe umgewandelt wird, beispielsweise durch Sulfonylierung oder Umwandlung in eine Carbamatgruppe, Amidgruppe oder Harnstoffgruppe durch Standardverfahren. Beispiele von Vorläufergruppen sind Nitrogruppen, die später in Aminogruppen oder Cyanogruppen umgewandelt werden, die in Aminomethylgruppen oder Carboxylsäuregruppen umgewandelt werden können.

**[0044]** Neben den freien Guanidinen der Formel IV können ebenfalls Guanidiniumsalze in der Reaktion mit den Verbindungen der Formel III eingesetzt werden. In diesem Fall können die freien Guanidine aus ihren Salzen in situ oder in einem getrennten Schritt mittels einer Base gemäß Standardverfahren hergestellt werden.

**[0045]** Die Gruppe COX in der Formel III ist bevorzugt die Carboxylsäuregruppe COOH oder ein aktiviertes Carboxylsäure-Derivat. X kann beispielsweise Hydroxyl, Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, Alkoxy, bevorzugt Methoxy oder Ethoxy, Aryloxy, beispielsweise Phenoxy oder Pentafluorphenoxy, Phenylthio, Methylthio, 2-Pyridylthio; oder ein Rest eines Stickstoff-Heterocyclus, gebunden über ein Stickstoffatom, insbesondere ein Rest eines Azols, wie beispielsweise 1-Imidazolyl, sein. Weiterhin kann ein aktiviertes Säurederivat ein gemischtes Anhydrid sein, d.h. X kann beispielsweise ((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl)-O-CO-O- oder Tolylsulfonyloxy sein.

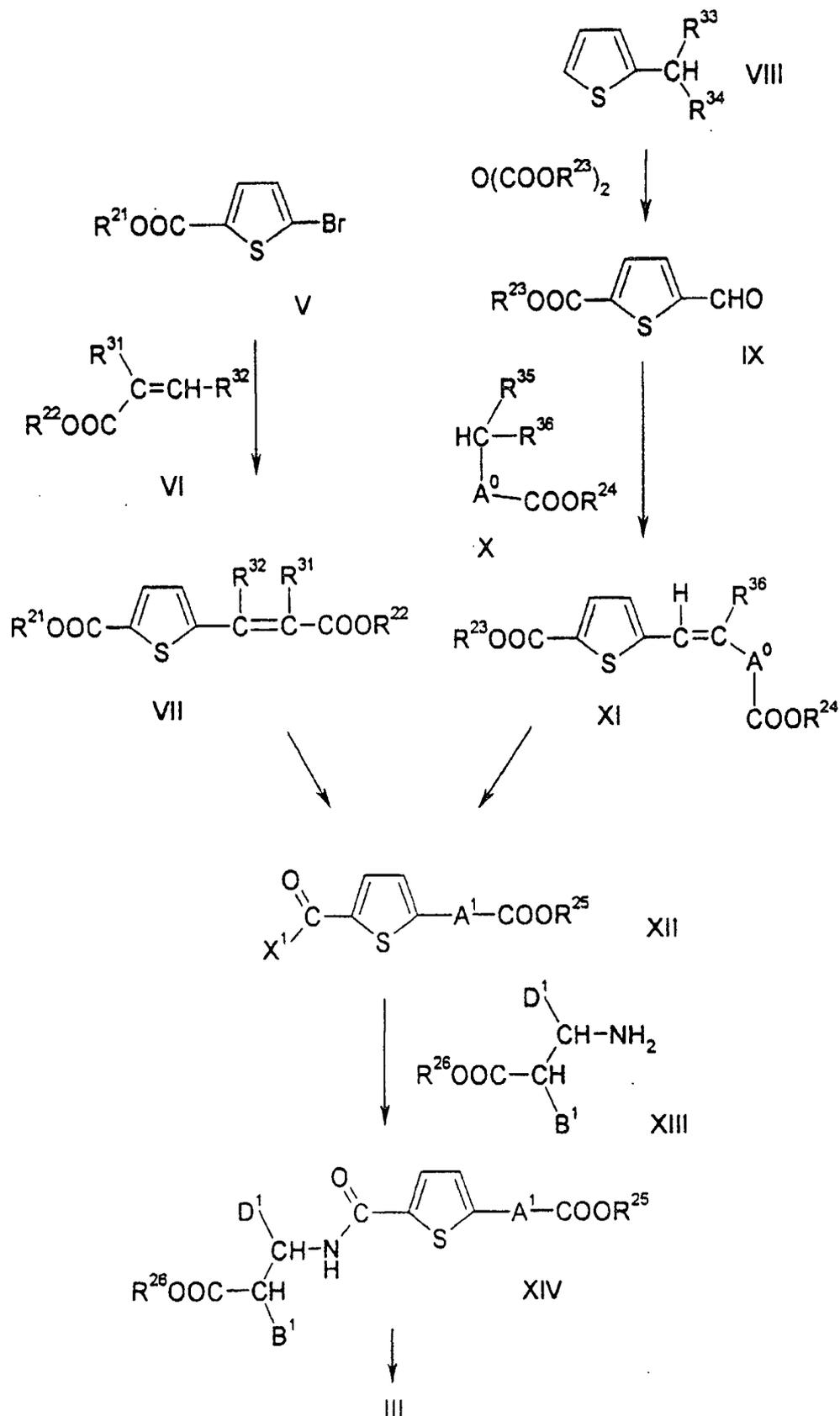
**[0046]** Wenn X Hydroxyl darstellt, d.h. wenn das Guanidin der Formel IV mit einer Carboxylsäure umgesetzt wird, dann ist die Carboxylsäure zweckdienlicher Weise zuerst aktiviert. Die Aktivierung kann durchgeführt werden beispielsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI) oder mit O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (TOTU; König et al., Proc. 21. Europ. Peptid-Symp. 1990 (Hg. Giralt, Andreu), Escom. Leiden 1991, S. 143) oder mit anderen aktivierenden Reagentien, die in der Peptid-Chemie üblich sind.

**[0047]** Die Reaktion eines aktivierten Carboxylsäure-Derivats der Formel III mit dem Guanidin(-Derivat) der Formel IV wird bevorzugt in einer per se bekannten Art und Weise in einem protischen oder aprotischen polaren, aber inerten, organischen Lösungsmittel durchgeführt. In diesem Fall haben sich Methanol, Isopropanol, tert-Butanol, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt dieser Lösungsmittel als geeignet erwiesen, beispielsweise in der Reaktion eines Methylesters (X = Methoxy) oder eines Ethylesters (X = Ethoxy) mit einem Guanidin(-Derivat). Die Reaktionen von Verbindungen des Typs COX mit salzfreien Guanidinen werden vorteilhafterweise in aprotischen inerten Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder Dioxan, durchgeführt, wenn nötig unter Zugabe einer Base, wie beispielsweise Kalium-tert-butoxid oder Natriummethoxid. Jedoch kann Wasser ebenfalls als Lösungsmittel in der Reaktion von Verbindungen der Formel III mit Guanidinen eingesetzt werden, beispielsweise wenn eine Base wie Natriumhydroxid verwendet wird. Wenn X Chlor ist, wird die Reaktion vorteilhafterweise mit Zugabe eines Säurefängers, beispielsweise mit Zugabe einer zugegebenen Base oder in Gegenwart von überschüssigem Guanidin(-Derivat), durchgeführt, um die resultierende Halogenwasserstoffsäure zu binden. Die Reaktionsmischung wird aufgearbeitet, und, wenn gewünscht, wird das Reaktionsprodukt dann durch herkömmliche Verfahren, die dem Fachmann im Stand der Technik vertraut sind, gereinigt.

**[0048]** Schutzgruppen, die optional nach wie vor in aus den Ausgangsverbindungen der Formeln III und IV erhaltenen Produkten vorhanden sind, werden dann durch Standardverfahren entfernt. Beispielsweise können tert-Butylestergruppen durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in die Carboxylsäuregruppen umgewandelt werden, Benzylgruppen können durch Hydrierung entfernt werden, oder Fluorenylmethoxycarbonylgruppen können durch sekundäre Amine entfernt werden. Wenn gewünscht, können weitere Reaktionen, beispielsweise Acylierungsreaktionen, durch Standardverfahren durchgeführt werden, genauso kann eine Umwandlung in ein physiologisch tolerierbares Salz oder in ein Prodrug durch bekannte Verfahren durchgeführt werden.

**[0049]** Die Ausgangskomponenten der Formeln III und IV, die verknüpft werden, um die Acylguanidin-Derivate der Formel I zu ergeben, sind kommerziell erhältlich oder können hergestellt werden durch oder analog zu Verfahren, die in der Literatur beschrieben sind. Synthesewege zur Herstellung von Ausgangskomponenten der Formel III werden exemplarisch in Schema 1 veranschaulicht. Die vorliegende Erfindung ist jedoch nicht auf die gezeigten Synthesen oder Ausgangskomponenten beschränkt.

Schema 1



**[0050]** Es ruft keine Probleme für den Fachmann im Stand der Technik hervor, die Modifikationen der gezeigten Synthesen durchzuführen, die für die Herstellung von anderen erfindungsgemäßen Verbindungen notwendig sind. Die Synthese einer Verbindung der Formel III kann beispielsweise von einer Bromthiophencarboxylsäure der Formel V oder einem Derivat hiervon ausgehen, worin  $\text{R}^{21}$  beispielsweise Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl, Benzyl oder eine Carboxylsäure-Schutzgruppe darstellt. Eine Verbindung der Formel V kann in Gegenwart ei-

nes Übergangsmetall-Katalysators, wie beispielsweise eines Palladiumkomplexes, mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carboxylsäure-Derivat der Formel VI, worin  $R^{22}$  beispielsweise ( $C_1-C_4$ )-Alkyl sein kann, gekoppelt werden.  $R^{31}$  und  $R^{32}$  in der Formel VI, genauso wie in der Formel VII, können Wasserstoff- oder Kohlenstoff-Substituenten sein, die in einer Alkylengruppe vorliegen können, die die Gruppe A in den Verbindungen der Formel I darstellt, oder  $R^{31}$  und  $R^{32}$  können zusammen mit den zwei Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cycloalkan-Ring bilden, worin funktionelle Gruppen, die in  $R^{31}$  und  $R^{32}$  vorliegen, ebenfalls in geschützter Form oder in Form von Vorläufergruppen vorliegen können. Eine derartige Kopplungsreaktion, die eine Verbindung der Formel VII ergibt, genau wie jede andere in diesem Abschnitt bei dieser Synthese der Verbindungen der Formel III erwähnte Reaktion, kann unter in der Literatur und/oder im experimentellen Teil genau beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden. Die resultierende Verbindung der Formel VII kann bereits eine Verbindung sein, die ohne weitere Modifikationen mit einem Aminosäure-Derivat der Formel XIII (siehe nachfolgend) umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel XIV zu ergeben. Bevor jedoch mit einer Verbindung der Formel XIII umgesetzt wird, kann eine Verbindung der Formel VII zuerst in einem oder mehreren Reaktionsschritten in den Gruppen  $COOR^{21}$  und/oder  $COOR^{22}$  und/oder im  $CR^{31}=CR^{32}$ -Rest modifiziert werden. Beispielsweise kann eine Estergruppe gespalten werden, um eine Carboxylsäuregruppe zu ergeben und/oder ein aktiviertes Carboxylsäure-Derivat kann hergestellt werden. Die Doppelbindung im  $CR^{31}=CR^{32}$ -Rest kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung modifiziert werden, um eine Einfachbindung zu ergeben, oder durch Cyclopropanierung mit einem Carben-übertragenden Reagens, wie einem Diazoalkan, einem Schwefelylid oder Methyljodid, um ein Cyclopropan-Derivat zu ergeben. Nach derartigen Modifikationen wird eine Verbindung der Formel XII erhalten, worin die Gruppe  $X^1$  eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt. Sämtliche der obigen Ausführungen im Hinblick auf die Gruppe X in den Verbindungen der Formel III gelten ebenfalls für die Gruppe  $X^1$  in den Verbindungen der Formel XII. Die Gruppe  $R^{25}$  ist beispielsweise Wasserstoff, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl, Benzyl oder eine Carboxylsäure-Schutzgruppe. Die Gruppe  $A^1$  ist definiert als die Gruppe A in den Verbindungen der Formel I oder kann ebenfalls eine Vorläufergruppe der Gruppe A sein, die in die gewünschte Gruppe A transformiert werden kann, oder kann ebenfalls funktionelle Gruppen in geschützter Form enthalten.

**[0051]** In einem weiteren synthetischen Weg zu Verbindungen der Formel III wird ein geschütztes Thiophen-aldehyd der Formel VIII als Ausgangsmaterial eingesetzt. In Formel VIII sind die Gruppen  $R^{33}$  und  $R^{34}$  beispielsweise Alkoxygruppen oder Dialkylaminogruppen, oder die Gruppen  $R^{33}$  und  $R^{34}$  bilden zusammen mit der CH-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring, wie beispielsweise einen 1,3-Dioxolan-Ring, einen Perhydro-1,3-dioxan-Ring, einen N,N'-Dialkylimidazolidin-Ring, einen N-Alkyl-1,3-oxazolidin-Ring oder einen N-Alkyl-perhydro-1,3-oxazin-Ring, die alle weitere Substituenten tragen können, wie Alkylgruppen, und worin Alkyl bevorzugt ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bezeichnet. Nach Metallierung mit beispielsweise einer Organolithiumverbindung, wie Butyllithium, wird eine Verbindung der Formel VIII mit einem Reagens, das eine Carboxylsäure-Funktion einführt, umgesetzt, beispielsweise mit einem Dicarbonsäureester der Formel  $O(COOR^{23})_2$  oder einem Chlorameisensäureester der Formel  $ClCOOR^{23}$ , worin  $R^{13}$  beispielsweise ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder Benzyl darstellt. Im primären Reaktionsprodukt wird die geschützte Aldehydgruppe entschützt, um ein Formylthiophencarboxylsäure-Derivat der Formel IX zu ergeben, worin, wie in Formel XI die Gruppe  $R^{23}$  beispielsweise ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder Benzyl darstellt. Die Aldehyd-Funktion in der Verbindung der Formel IX wird dann in ein Olefin unter Standard-Olefinierungsbedingungen durch Umsetzung dieser mit einer geeigneten Verbindung der Formel X umgewandelt. Zusätzlich sind Aldehyde der Formel IX ebenfalls geeignete Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin A in der Formel I  $C_1$ -Alkylen ist, d.h. eine Methylengruppe. Für die Herstellung dieser letzteren Verbindungen kann die Aldehyd-Funktion beispielsweise zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert werden, die nach Aktivierung durch Mesylierung oder Tosylierung in eine  $CH_2-CN$ -Gruppe umgewandelt werden kann, worin die CN-Gruppe in eine Carboxylsäure oder einen Ester hiervon umgewandelt werden kann.

**[0052]** Beispiele von Verbindungen der Formel X sind Malonsäure-Derivate oder Phosphorverbindungen, wie Phosphonsäureester oder Phosphoniumsalze. Im Falle von Malonsäure-Derivaten ist die Gruppe  $R^{35}$  in der Formel X eine Carboxylsäuregruppe (oder ein Salz hiervon),  $R^{36}$  ist Wasserstoff,  $A^0$  ist eine direkte Bindung und  $R^{24}$  ist beispielsweise ( $C_1-C_4$ )-Alkyl. Im Falle von Phosphorverbindungen kann die Gruppe  $R^{35}$  in der Formel X eine positiv geladene Phosphoniumsalzgruppe mit einem negativen Gegenion sein, beispielsweise eine Triphenylphosphoniumgruppe mit Chlorid, Bromid oder Iodid als Gegenion, oder die Gruppe  $R^{35}$  kann eine Phosphonsäureestergruppe, beispielsweise eine Diethylphosphonatgruppe der Formel  $(C_2H_5O)_2P(O)-$  sein. In Phosphorverbindungen der Formel X ist die Gruppe  $R^{36}$  Wasserstoff oder ein Kohlenstoff-Substituent, der in einer Alkylengruppe, die die Gruppe A in den Verbindungen der Formel I darstellt, vorhanden sein kann, und die Gruppe  $R^{24}$  ist beispielsweise ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder Benzyl. Die Gruppe  $A^0$  in Phosphorverbindungen der Formel X ist eine direkte Bindung oder ein gesättigter oder ungesättigter zweiwertiger ( $C_1-C_7$ )-Alkylen-Rest. Die für die Verbindungen der Formel IX und X gegebenen Definitionen gelten ebenfalls für die Verbindungen der Formel XI.

**[0053]** Kondensationen der Verbindungen der Formel IX und X können unter Standardbedingungen durchgeführt werden. Wenn die Verbindung der Formel X ein Malonsäureestersalz darstellt, können die Komponenten beispielsweise in Gegenwart von Pyridin und Piperidin umgesetzt werden. Wenn die Verbindung der Formel X ein Phosphoniumsalz oder ein Phosphoniumsäureester ist, der gemäß dem üblichen Verfahren in Wittig-Reaktionen oder Wittig-Horner-Reaktionen eingesetzt wird, wird diese in der Regel zuerst mit einer geeigneten Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert-butoxid oder einem anderen Alkalimetallalkoholat deprotoniert, um ein Phosphoran oder ein Metallsalz des Phosphoniumsäureesters jeweils zu ergeben, und wird dann mit dem Aldehyd der Formel IX umgesetzt. Die resultierende Verbindung der Formel XI kann, wie die Verbindungen der Formel VII, bereits eine Verbindung sein, die ohne weitere Modifikationen mit einem Aminosäure-Derivat der Formel XIII umgesetzt wird, um eine Verbindung der Formel XIV zu ergeben. Bevor jedoch mit einer Verbindung der Formel XIII umgesetzt wird, kann eine Verbindung der Formel XI zuerst in einem oder mehreren Reaktionsschritten in den Gruppen COOR<sup>23</sup> und/oder COOR<sup>24</sup> und/oder in dem CH=CR<sup>36</sup>-Rest und/oder in der Gruppe A<sup>0</sup> beispielsweise durch Spaltung von Estergruppen und/oder Herstellung eines aktivierten Carboxylsäure-Derivats und/oder Modifizieren von Doppelbindungen durch katalytische Hydrierung oder durch Cyclopropanierung modifiziert werden. Nach derartigen Modifikationen wird eine Verbindung der Formel XII erhalten, worin die Reste die bereits oben angegebenen Bedeutungen haben.

**[0054]** In den Verbindungen der Formel XIII genauso wie in den Verbindungen der Formel XIV haben die Reste R<sup>26</sup>, B<sup>1</sup> und D<sup>1</sup> jeweils die Bedeutungen der Reste R<sup>4</sup>, B und D in den Verbindungen der Formel I, aber funktionelle Gruppen in diesen können ebenfalls in Form von Vorläufergruppen vorhanden sein oder können in geschützter Form vorliegen. Wenn in der gewünschten Zielverbindung der Formel I die Gruppe B Wasserstoff bezeichnet, ist die entsprechende Ausgangsverbindung der Formel XIII ein 3-Aminopropionsäure-Derivat. Wenn in der Zielverbindung die Gruppe B eine substituierte Aminogruppe darstellt, ist die entsprechende Ausgangsverbindung der Formel XIII ein 2,3-Diaminopropionsäure-Derivat. Wenn X<sup>1</sup> in der Formel XII Hydroxyl ist, kann die Kondensation der NH<sub>2</sub>-Gruppe in dem Propionsäure-Derivat von Formel XIII mit der COX<sup>1</sup>-Gruppe in der Verbindung der Formel XII ähnlich wie oben für die Kondensation der Verbindungen der Formeln III und IV beschrieben durchgeführt werden, beispielsweise in Gegenwart von TOTU oder einem anderen herkömmlichen Aktivierungsmittel für Carboxylsäuren, und die obigen Ausführungen gelten dann ebenfalls entsprechend für die vorliegende Reaktion. Das resultierende Kondensationsprodukt der Formel XIV kann ebenfalls eine Verbindung sein, die ohne weitere Modifikationen mit einem Guanidin(-Derivat) der Formel IV umgesetzt wird. In einem derartigen Fall ist die Verbindung der Formel XIV eine Verbindung der Formel III. Bevor jedoch mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt wird, kann eine Verbindung der Formel XIV ebenfalls zunächst in einem oder mehreren Reaktionsschritten in den Gruppen COOR<sup>25</sup> und/oder COOR<sup>26</sup> und/oder in weiteren Gruppen wie den Gruppen A<sup>1</sup> oder B<sup>1</sup> modifiziert werden. Beispielsweise kann eine Estergruppe, die die Gruppe COOR<sup>25</sup> darstellt, gespalten werden, um eine Carboxylsäuregruppe zu ergeben, und/oder ein aktiviertes Carboxylsäure-Derivat kann hergestellt werden. Eine in der Gruppe A<sup>1</sup> vorhandene Doppelbindung kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung modifiziert werden, um eine Einzelbindung zu ergeben, oder durch Cyclopropanierung, wie oben ausgeführt. Nach derartigen Modifikationen wird eine Verbindung der Formel III erhalten.

**[0055]** Wenn somit in einer aus den oben beschriebenen Synthesen erhaltenen Verbindung der Formel XIV die Gruppe COOR<sup>25</sup> ein aktiviertes Carboxylsäure-Derivat darstellt, kann die Verbindung der Formel XIV direkt mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt werden. Wenn die Gruppe COOR<sup>25</sup> in einer Verbindung der Formel XIV eine Estergruppe darstellt, und es nicht beabsichtigt ist, diese Verbindung direkt mit einer Verbindung der Formel IV umzusetzen, kann die Estergruppe auch zuerst unter Standardbedingungen gespalten werden, um die entsprechende Carboxylsäure zu ergeben, die dann mit einem Guanidin von Formel IV nach in situ-Aktivierung, beispielsweise mit TOTU oder DCCI, oder nach Umwandlung in ein aktiviertes Carboxylsäure-Derivat, umgesetzt wird. Wenn beabsichtigt ist, beispielsweise Carboxylsäurechlorid (Formel III, X = Cl) als aktiviertes Säurederivat herzustellen, kann dies beispielsweise unter Verwendung von Thionylchlorid durchgeführt werden. Wenn es beabsichtigt ist, beispielsweise den Methylester (X = Methoxy) aus der Carboxylsäure herzustellen, kann dies durch Behandlung mit gasförmigem Chlorwasserstoff in Methanol durchgeführt werden. Andere aktivierte Säurederivate können in einer an sich bekannten Art und Weise aus den Carboxylsäurechloriden oder direkt aus den Carboxylsäuren, auf denen sie basieren (X = OH), beispielsweise den Imidazoliden (X = 1-Imidazolyl), durch Behandeln der Säuren mit Carbonyldiimidazol (siehe Staab, *Angew. Chem. Int. Ausgabe Engl.*, 1, 351-367 (1962)) oder beispielsweise den gemischten Anhydriden durch Umsetzen mit Chlorameisensäureestern, wie Ethylchlorformiat oder mit Tosylchlorid, in Gegenwart einesamins, wie Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel hergestellt werden. Eine Anzahl geeigneter Verfahren zur Herstellung von aktivierten Carboxylsäure-Derivaten sind mit Details zur Quellenliteratur angegeben in J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Ausgabe, John Wiley & Sons, 1985, S. 350.

**[0056]** Die Verbindungen der Formel I sind wertvolle pharmazeutisch aktive Verbindungen, die geeignet sind, beispielsweise für die Therapie und Prophylaxe von Knochenerkrankungen, Tumorerkrankungen oder kardiovaskulären Erkrankungen. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka können Tieren, bevorzugte Säugetieren, verabreicht werden, und insbesondere Menschen, als Pharmazeutika für Therapie oder Prophylaxe. Sie können allein verabreicht werden, in Mischungen voneinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen (oder pharmazeutischen Zusammensetzungen), die enterale oder parenterale Verabreichung erlauben, und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch tolerierbaren Salze und/oder deren Propharmaka, zusätzlich zu herkömmlichen pharmazeutisch verträglichen bzw. akzeptablen Trägern und/oder Aditiven, enthalten.

**[0057]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich daher ebenfalls auf die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihre Propharmaka zur Verwendung als Pharmazeutika, auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihre Propharmaka für die Herstellung von Pharmazeutika für die Therapie und Prophylaxe der vorstehend oder nachfolgend erwähnten Erkrankungen, beispielsweise für die Therapie und Prophylaxe von Knochenerkrankungen, und ebenfalls auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka in der Therapie und Prophylaxe dieser Erkrankungen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich weiterhin auf pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka, zusätzlich zu einem üblicherweise pharmazeutisch akzeptablen bzw. verträglichen Träger, enthalten.

**[0058]** Die Pharmazeutika können oral, beispielsweise in Form von Pillen, Tabletten, Tabletten mit Lackbeschichtung, beschichteten Tabletten, Granulaten, harten oder weichen Gelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen, Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch ebenfalls rektal, beispielsweise in Form von Zäpfchen, oder parenteral, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subkutan, in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen, Mikrokapseln, Implantaten oder Stäbchen oder perkutan oder transdermal, beispielsweise in Form von Salben, Lösungen oder Tinkturen, oder anderen Wegen, beispielsweise in Form von Aerosolen oder Nasalsprays, durchgeführt werden.

**[0059]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen werden in einer an sich bekannten Art und Weise hergestellt, wobei pharmazeutisch inerte anorganische und/oder organische Träger oder Hilfsstoffe zusätzlich zu der (den) Verbindungen der Formel I und/oder ihrem(n) physiologisch tolerierbarem(n) Salz(en) und/oder ihren Propharmaka, eingesetzt werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, beschichteten Tabletten und harten Gelatine kapseln ist es möglich, beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate hiervon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc., zu verwenden. Träger für weiche Gelatine kapseln und Zäpfchen sind beispielsweise Fette, Wachse, halb feste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen, beispielsweise Injektionslösungen, oder für Emulsionen oder Sirupe sind beispielsweise Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Pflanzenöle etc. Geeignete Träger für Mikrokapseln, Implantate oder Stäbchen sind beispielsweise Copolymere von Glykolsäure und Milchsäure.

**[0060]** Zusätzlich zu den aktiven Bestandteilen und Trägern können die pharmazeutischen Zubereitungen zusätzlich Additive, wie beispielsweise Füllstoffe, desintegrierende Mittel, Bindemittel, Schmiermittel, Benetzungsmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Süßungsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Aromatisierungsmittel, Verdünnungsmittel, Puffersubstanz, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zum Erreichen eines Depoteffekts, Salze zur Änderung des osmotischen Drucks, Beschichtungsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können ebenfalls zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihre Propharmaka, wie definiert, enthalten. Weiterhin, zusätzlich zu mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihren physiologisch tolerierbaren Salzen und/oder ihren Propharmaka, können sie ebenfalls ein oder mehrere andere therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Bestandteile enthalten.

**[0061]** Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka. Die Menge an aktivem Bestandteil der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka, wie definiert, beträgt normalerweise in einer pharmazeutischen Zubereitung 0,2 bis 1.000 mg, bevorzugt 1 bis 200 mg.

**[0062]** Die Verbindungen der Formel I sind Antagonisten des Vitronectin-Rezeptors und haben beispielsweise

die Fähigkeit, die Bindung von Osteoklasten an die Knochenoberfläche zu inhibieren, und hierdurch Knochenresorption durch Osteoklasten zu inhibieren. Die Wirkung der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in einem Test demonstriert werden, in dem die Inhibition der Bindung von Vitronectin an Zellen, die den Vitronectin-Rezeptor enthalten, bestimmt werden. Einzelheiten eines derartigen Tests werden nachfolgend angegeben. Als Vitronectin-Rezeptor-Antagonisten sind die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka im allgemeinen für die Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen geeignet, die auf der Wechselwirkung zwischen Vitronectin-Rezeptoren und ihren Liganden in Zell-Zell-Wechselwirkungsprozessen oder Zellmatrix-Wechselwirkungsprozessen basieren, oder die durch eine Inhibition von Wechselwirkungen dieses Typs beeinflusst werden können, oder für die Prävention, Linderung oder Heilung, wofür eine Inhibition von Wechselwirkungen dieses Typs erwünscht ist. Wie zu Beginn erläutert, spielen derartige Wechselwirkungen eine Rolle, beispielsweise bei der Knochenresorption, in der Angiogenese oder in der Proliferation von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka sind daher beispielsweise für die Linderung oder Heilung von Erkrankungen geeignet, die mindestens teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß von Knochenresorption, Angiogenese oder Proliferation von Zellen der vaskulären glatten Muskulatur hervorgerufen werden.

**[0063]** Knochenerkrankungen, für deren Behandlung und Prävention die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind insbesondere Osteoporose, Hyperkalzämie, Osteopenie, beispielsweise hervorgerufen durch Metastasen, dentale Störungen, Hyperparathyreoidismus, periartikuläre Erosionen in rheumatoider Arthritis und Pagets-Erkrankung. Zusätzlich können die Verbindungen der Formel I für die Linderung, Verhinderung oder Therapie von Knochenerkrankungen eingesetzt werden, die durch eine Glucokortikoid-, Steroid- oder Kortikosteroid-Therapie oder Fehlen von Sexualhormon(en) hervorgerufen werden. Alle diese Störungen sind durch Knochenverlust gekennzeichnet, der auf das Ungleichgewicht zwischen Knochenbildung und Knochenzerstörung zurückgeht, und der durch Inhibition von Knochenresorption durch Osteoklasten vorteilhaft beeinflusst werden kann.

**[0064]** Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihre Propharmaka können ebenfalls als Inhibitoren der Knochenresorption, beispielsweise in der Therapie oder Prophylaxe von Osteoporose, in Kombination mit herkömmlichen Osteoporosebehandlungen, beispielsweise in Kombination mit Mitteln, wie Bisphosphonaten, Östrogenen, Östrogen/Progesteron, Östrogen-Agonisten/Antagonisten, Calcitonin, Vitamin D-Analogen, Nebenschilddrüsenhormon, Wachstumshormon-Sekretagenen oder Natriumfluorid, vorteilhafterweise verwendet werden. Die Verabreichung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka und anderer aktiver Bestandteile bzw. Wirkstoffe, die bei der Behandlung oder Prophylaxe von Osteoporose, wie jene oben zuvor aufgelisteten, effektiv sind, können gleichzeitig oder nacheinander in beliebiger Reihenfolge und zusammen oder separat stattfinden. Zur Verwendung in einer derartigen Kombinationsbehandlung oder Prophylaxe können die Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka und ein oder mehreren anderen aktiven Bestandteilen bzw. Wirkstoffen, wie jenen zuvor aufgelisteten, können zusammen in einer einzelnen pharmazeutischen Zubereitung, beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Granulaten, vorhanden sein oder können in zwei oder mehreren getrennten pharmazeutischen Zubereitungen vorliegen, die in einer einzelnen Verpackung oder in zwei oder mehreren getrennten Verpackungen enthalten sein können. Die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka in einer derartigen Kombinationstherapie oder Prophylaxe und ihre Verwendung bei der Herstellung von Pharmazeutika für eine derartige Kombinationstherapie oder Prophylaxe sind ebenfalls Gegenstände der vorliegenden Erfindung. Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf pharmazeutische Zubereitungen, die wirksame Mengen mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihrer Propharmaka, zusammen mit mindestens einem anderen aktiven Bestandteil bzw. Wirkstoff, der in der Behandlung oder Prophylaxe von Osteoporose oder in der Inhibition von Knochenresorption, wie jenen zuvor aufgelisteten, zusammen mit einem herkömmlichen pharmazeutisch akzeptablen bzw. verträglichen Träger, umfasst. Die obigen Erläuterungen über pharmazeutische Zubereitungen entsprechen sinngemäß derartigen pharmazeutischen Kombinationszubereitungen.

**[0065]** Zusätzlich zur Verwendung als Inhibitoren von Knochenresorption durch Osteoklasten können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch tolerierbaren Salze und ihre Propharmaka beispielsweise als Inhibitoren von Tumorwachstum und Tumormetastasierung, als Entzündungshemmer für die Therapie oder Prophylaxe von kardiovaskulären Störungen, wie Arteriosklerose oder Restenose, oder für die Therapie oder Prophylaxe von Nephropathien oder Retinopathien, wie beispielsweise diabetische Retinopathie, eingesetzt werden. Als Inhibitoren von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung können die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch tolerierbaren Salze und/oder ihre Propharmaka in Kombination mit herkömmlicher Krebstherapie ebenfalls vorteilhaft eingesetzt werden. Beispiele von herkömmlichen Krebstherapien sind

in Bertino (Herausgeber), Encyclopedia of Cancer, Academic Press, 1997, angegeben, die durch Bezugnahme hiermit einbezogen wird. Sämtliche der obigen Ausführungen, die sich auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I in Kombination mit herkömmlicher Osteoporose-Therapie, wie beispielsweise möglichen Arten der Verabreichung und pharmazeutischen Kombinations Zubereitungen beziehen, gelten sinngemäß für die Verwendung der Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer herkömmlichen Krebstherapie.

**[0066]** Wenn die Verbindungen der Formel I verwendet werden, kann die Dosis innerhalb weiter Grenzen variieren. Wie dem Fachmann im Stand der Technik bekannt ist, soll die Dosis für die individuellen Bedingungen in jedem individuellen Fall geeignet sein. Sie hängt beispielsweise ab von der eingesetzten Verbindung, von der Art und Schwere der Erkrankung, die zu behandeln ist, und davon, ob ein akuter oder chronischer Zustand behandelt wird, oder ob Prophylaxe durchgeführt wird. Im Falle einer oralen Verabreichung beträgt die tägliche Dosis, um effektive Ergebnisse bei einem Erwachsenen, der etwa 75 kg wiegt, zu erreichen, im Allgemeinen etwa 0,01 bis 100 mg/kg, bevorzugt etwa 0,1 bis 50 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg (in jedem Fall in mg/kg Körpergewicht). Auch im Falle von intravenöser Verabreichung beträgt die tägliche Dosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 100 mg/kg, bevorzugt etwa 0,05 bis 10 mg/kg (in jedem Fall in mg/kg Körpergewicht). Die tägliche Dosis kann, insbesondere im Fall der Verabreichung relativ großer Mengen, in mehrere, beispielsweise zwei, drei oder vier Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Falls notwendig kann, abhängig von der individuellen Reaktion, von der angegebenen täglichen Dosis nach oben oder unten abgewichen werden.

**[0067]** Neben ihrer Verwendung als aktive Bestandteile bzw. Wirkstoffe in pharmazeutischen Zubereitungen können die Verbindungen der Formel I ebenfalls als Vehikel oder Träger anderer aktiver Bestandteile bzw. Wirkstoffe eingesetzt werden, um die anderen aktiven Bestandteile bzw. Wirkstoffe speziell zum Ort der Wirkung zu transportieren (= zielgerichtete Arzneistoffe; siehe beispielsweise Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Bd. 100, Hg. Born, G.V.R. et al., Springer Verlag). Die zu transportierenden aktiven Bestandteile bzw. Wirkstoffe sind insbesondere jene, die für die Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen eingesetzt werden können.

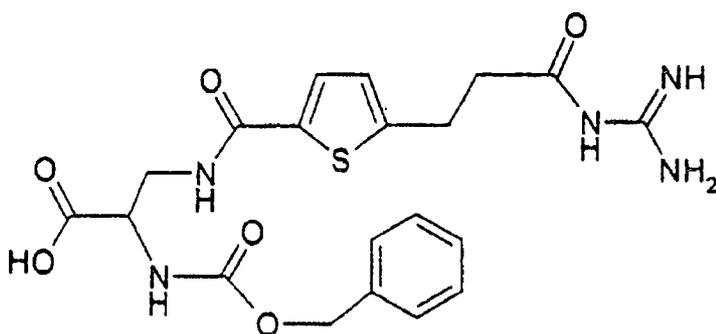
**[0068]** Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können weiterhin für diagnostische Zwecke, beispielsweise bei in-vitro-Diagnosen und als Hilfsmittel in biochemischen Untersuchungen, wenn der Vitronectin-Rezeptor blockiert wird, oder zum Beeinflussen von Zell-Zell- oder Zellmatrix-Wechselwirkungen, die für diagnostische oder Forschungszwecke erwünscht sind, eingesetzt werden. Sie können weiterhin als Zwischenprodukte für die Herstellung von anderen Verbindungen eingesetzt werden, insbesondere von anderen pharmazeutisch aktiven Verbindungen, die erhältlich sind aus den Verbindungen der Formel I, beispielsweise durch chemische Modifikation, oder Einführung von Resten oder funktionellen Gruppen.

#### Beispiele

**[0069]** Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert. Wenn im letzten Syntheseschritt einer Verbindung eine Säure, wie Trifluoressigsäure oder Essigsäure, eingesetzt wurde, beispielsweise wenn Trifluoressigsäure eingesetzt wurde, um eine tert-Butylgruppe zu entfernen, oder wenn eine Verbindung durch Chromatographie unter Verwendung eines Eluierungsmittels, das eine derartige Säure enthält, gereinigt wurde, und wenn die Verbindung dann gefriergetrocknet wurde, enthielt die Verbindung in einigen Fällen, abhängig davon, wie das Gefrier-trocknen durchgeführt wurde, nach wie vor die Säure, die verwendet wurde, und wurde teilweise oder vollständig in Form eines Salzes der verwendeten Säure, beispielsweise in Form des Essigsäuresalzes oder Trifluoressigsäuresalzes, erhalten.

#### Beispiel 1

(2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(3-guanidino-3-oxo-propyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



## a) 5-(2-Methoxycarbonylviny)thiophen-2-carboxylsäure

**[0070]** 12,8 g (62 mMol) 5-Bromthiophen-2-carboxylsäure wurden in 200 ml Acetonitril zusammen mit 160 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung wurden 36 ml (etwa 0,4 Mol) Methylacrylat und 1,3 g (1,5 mMol) (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen)-dichloropalladat(II) (1:1-Komplex mit Dichlormethan; Aldrich) zugegeben. Die Mischung wurde in einem Glasröhrchen in einem Autoklaven unter Stickstoffatmosphäre bei 85°C für 20 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Suspension filtriert. Die klare dunkle Lösung wurde in einem Abzug abgedampft, der trockene Rest wurde in Wasser gelöst und die erhaltene Lösung durch Extraktion zweimal mit Ethylacetat erhalten. Die organischen Phasen wurden verworfen. Die wässrige Phase wurde vorsichtig mit kleinen Mengen Citronensäure angesäuert und dann dreimal mit jeweils 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration abgedampft, um 11,2 g Rohmaterial zu ergeben. Die HPLC-Analyse des Produkts zeigte 2% des Edukts 5-Bromthiophen-2-carboxylsäure, 15% enthalogeniertes Produkt 2-Thiophencarboxylsäure und 82% der Titelverbindung. Nach Umkristallisation aus Wasser/Isopropanol (700 ml Wasser/35 ml Isopropanol) und Trocknen wurden 8,9 g farblose Kristalle der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 156°C und einer Reinheit > 97% (HPLC) erhalten.

## b) 5-(2-Methoxycarbonylethyl)thiophen-2-carboxylsäure

**[0071]** 2,37 g (11,18 mMol) von 5-(2-Methoxycarbonylviny)thiophen-2-carboxylsäure wurden in 170 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 500 mg 10%igem Palladium auf Aktivkohle (Degussa E 101 R/D 10%) wurde die Mischung bei Atmosphärendruck (etwa 1 bar) und Raumtemperatur für 7 Stunden hydriert. Nach Filtration und Abdampfen war die Ausbeute der Titelverbindung 2,4 g (Reinheit > 99% (HPLC)). Schmelzpunkt: 83-85°C.

## c) (2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(2-methoxycarbonylethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0072]** 1,5 g (7,0 mMol) von 5-(2-Methoxycarbonylethyl)thiophen-2-carboxylsäure wurden in 40 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 2,06 g (7 mMol) (S)-N<sup>α</sup>-Benzyloxycarbonyl- $\alpha,\beta$ -diaminopropionsäure-tert-butylester und 2,3 g TOTU (O-(Cyan(ethoxycarbonyl)-methyl)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat) unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der pH der Lösung wurde durch Zugabe von N,N-Diisopropyl-N-ethylamin bei 7,5 bis 8,0 gehalten. Nach 6 Stunden wurde die dunkle Lösung abgedampft. Der Rest wurde in 85 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit jeweils 20 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Salzlösung und 10% wässriger Citronensäure extrahiert und dann zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration abgedampft. Das rohe Material (etwa 4 g) wurde durch fraktionierte Säulenchromatographie (Silikagel 35 bis 70  $\mu$ m; Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Die Fraktionen, die die Titelverbindung enthielten, wurden vereinigt und abgedampft, um 2,9 g eines farblosen Harzes zu ergeben.

## d) (2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(3-guanidino-3-oxo-propyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0073]** 0,272 g (0,55 mMol) des in Schritt c) erhaltenen Produkts wurden in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. 0,168 g (2,75 mMol) Guanidin (freie Base) wurden zugegeben. Die resultierende Suspension wurde unter Rückfluss für 2,5 Stunden erhitzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rest wurde in 200 ml Dichlormethan gelöst. Die resultierende Lösung wurde viermal mit jeweils 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann mit trockenem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und abgedampft. 30 mg eines harzigen Materials wurden erhalten, welches ausreichend rein für die Verwendung im nachfolgenden Schritt war.

Massenspektrum: m/e = 518 (M + H<sup>+</sup>)

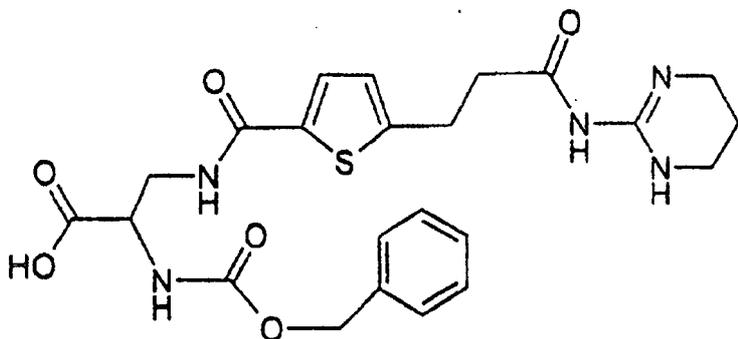
## e) (2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(3-guanidino-3-oxo-propyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0074]** 30 mg des in Schritt d) erhaltenen Produkts wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst. 0,3 ml Trifluoressigsäure wurden zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3,5 Stunden wurde die Lösung abgedampft, der Rest in 2 ml Eisessig gelöst und erneut im Vakuum abgedampft. Dieses Verfahren wurde zweimal wiederholt. Dann wurde der Rest mit Diethylether verrieben, um eine Suspension zu ergeben, die nach Filtration 6,3 mg der Titelverbindung als farblosen amorphen Feststoff ergab.

Massenspektrum: m/e = 462 (M + H<sup>+</sup>)

## Beispiel 2

(2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) 1,3-Dimethyl-2-(2-thienyl)imidazolidin

**[0075]** 23,5 g (267 mMol) von N,N'-Dimethylethylendiamin wurden in 300 ml Toluol gelöst und mit 29,8 g (266 mMol) Thiophen-2-carbaldehyd behandelt. Die klare Mischung wurde für 4 Stunden unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit hatten sich 4,9 ml Wasser in der Falle abgetrennt. Nach Abkühlen wurde die Lösung filtriert und abgedampft. Der ölige Rest wurde im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 45 g.

Siedepunkt: 65°C (0,1 mmHg)

b) 5-(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yl)thiaphen-2-carboxylsäure-tert-butylester

**[0076]** 7,28 g (40 mMol) 1,3-Dimethyl-2-(2-thienyl)imidazolidin wurden in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. 5,12 g (40 mmol) von N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin wurden zugegeben und die Lösung auf -70°C abgekühlt. Dann wurden 20 ml einer 2 N-Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan tropfenweise bei -70°C zugegeben. Nach Rühren für weitere 2 Stunden wurden 8,72 g (40 mMol) Di-tert-butylpyrocarbonat, gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam bei -70°C zugegeben, und das Rühren wurde bei derselben Temperatur für weitere 4 Stunden fortgesetzt. Man ließ die Mischung dann über Nacht bis auf Raumtemperatur aufwärmen. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und der dunkelrote Rest wurde in einer Mischung von 150 ml Diethylether und 150 ml Ethylacetat gelöst. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit Eiswasser und dann mit Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurden die Lösungsmittel abdestilliert, um ein dunkelgelbes Öl zu ergeben. Das erhaltene Produkt wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet. Ausbeute: 8 g.

Massenspektrum: m/e = 283 (M + H<sup>+</sup>)

c) 5-Formylthiophen-2-carboxylsäure-tert-butylester

**[0077]** 2,54 g (9 mMol) von 5-(1,3-Dimethylimidazolidin-2-yl)thiophen-2-carboxylsäure-tert-butylester wurden in 15 ml Diethylether gelöst und nach Zugabe von 5 ml Methyljodid wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Kristallsuspension wurde für 1 Stunde mit 100 ml Wasser stark gerührt. Dann wurden 100 ml Diethylether zugegeben und nach Separation der Phasen die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. 1,7 g eines hellbraunen Öls, das ausreichend rein zur Verwendung im nachfolgenden Schritt war, wurden isoliert.

Massenspektrum: m/e = 213 (M + H<sup>+</sup>)

d) 5-(2-Ethoxycarbonylvinyl)thiophen-2-carboxylsäure-tert-butylester

**[0078]** 1,7 g (8 mMol) des in Schritt c) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde zu einer Mischung von 2,24 g (10 mMol) Diethylphosphonacetat und 440 mg Natriumhydrid (55% in Paraffinöl) in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Die resultierende Mischung wurde 3 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Wasser/Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 10%iger wässriger Citronensäure gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel entfernt, um 2,6 g Rohprodukt zu ergeben. Dieses Material wurde durch Säulenchromatographie (Silikagel; Ethylacetat/n-Heptan (1/5; V/V)) gereinigt. Die Titelverbindung enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und abge-

dampft, um 1,2 g eines klaren hellgelben Öls zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 283 (M + H^+)$

e) 5-(2-Ethoxycarbonylethyl)thiophen-2-carboxylsäure-tert-butylester

**[0079]** 0,846 g (3 mMol) des in Schritt d) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml trockenem Ethanol gelöst. 150 mg 10%igen Palladiums auf Aktivkohle wurden zugegeben und die Suspension bei 50°C und 4 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, 0,6 g eines farblosen Öls wurden erhalten.

Massenspektrum:  $m/e = 285 (M + H^+)$

f) 5-(2-Ethoxycarbonylethyl)thiophen-2-carboxylsäure

**[0080]** 0,564 g (2 mMol) 5-(2-Ethoxycarbonylethyl)thiophen-2-carboxylsäure-tert-butylester wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst. 2,5 ml Trifluoressigsäure wurden tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Das Rühren wurde für 5 Stunden fortgesetzt, bis die Ausgangsverbindung in der Dünnschichtchromatographie (DSC) nicht mehr feststellbar war. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, um 0,45 g eines kristallinen Rests zu ergeben, der zur Verwendung im nachfolgenden Schritt ausreichend rein war.

g) (2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-ethoxycarbonylethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0081]** Das in Schritt f) erhaltene Produkt wurde in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. 0,588 g (2 mMol) (S)-N<sup>o</sup>-Benzoyloxycarbonyl- $\alpha,\beta$ -diaminopropionsäure-tert-butylester und 0,656 g (2 mMol) TOTU wurden zur Lösung zugegeben. Der pH wurde durch Zugabe von N,N-Diisopropyl-N-ethylamin auf etwa 8 eingestellt und während der Reaktionsdauer durch weitere Zugabe von N,N-Diisopropyl-N-ethylamin (etwa 5 mMol wurden verwendet) bei diesem Wert gehalten. Nach Rühren für 8 Stunden bei Raumtemperatur waren die Ausgangsmaterialien durch DSC nicht mehr feststellbar. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde in Ethylacetat gelöst, und die Lösung wurde mit 10%igem wässrigem Natriumbicarbonat, Salzlösung, 10%iger wässriger Citronensäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurde das Lösungsmittel abgedampft. Der Rest wurde durch Chromatographie gereinigt (Silikagel; Ethylacetat/Heptan (1/1, V/V). Die Fraktionen, die die Titelverbindung enthielten, wurden vereinigt und im Vakuum abgedampft, um 320 mg eines hellbräunlichen Harzes zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 505 (M + H^+)$ ,  $m/e = 449 (M - C_4H_8 + H^+)$

h)

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0082]** 100 mg des in Schritt g) erhaltenen Produkts wurden mit 100 mg 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt, bis das Ausgangsprodukt nicht länger feststellbar war (8 h). Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der verbleibende Rest wurde durch Chromatographie gereinigt (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1, V/V). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden vereinigt und im Vakuum abgedampft, um 50 mg eines schwach gefärbten Harzes zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 558 (M + H^+)$

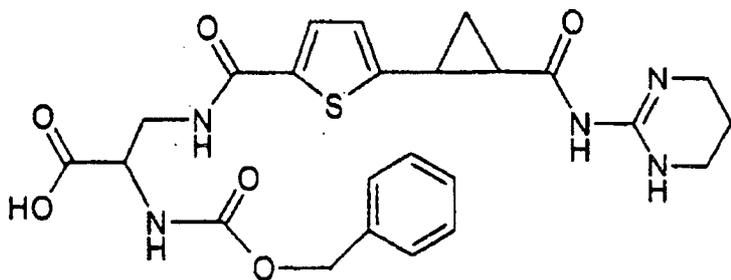
i) (2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0083]** 50 mg des in Schritt h) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Chlormethan gelöst und unter Rühren 0,5 ml Trifluoressigsäure tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 4 Stunden war der Ester nicht mehr nachweisbar. Die Mischung wurde unter reduziertem Druck abgedampft, und der verbleibende Rest wurde in Essigsäure gelöst und wieder unter reduziertem Druck abgedampft. Dieses Verfahren wurde zweimal wiederholt. Dann wurde der Rest kräftig mit Diethylether verrieben. Die gebildeten Kristalle wurden durch Absaugen isoliert, gefolgt von Waschen mit Diethylether. Nach Trocknen im Vakuum wurden 30 mg der Titelverbindung als blaßgelbes Pulver erhalten.

Massenspektrum:  $m/e = 502 (M + H^+)$

## Beispiel 3

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) 3-(5-(((2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylethyl)carbamoyl)-2-thienyl)acrylsäuremethyl-ester

**[0084]** 1,06 g (5 mMol) 5-(2-Methoxycarbonylvinyl)thiophen-2-carboxylsäure wurden in 75 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. 1,47 g (5 mMol) (S)-N<sup>α</sup>-Benzoyloxycarbonyl $\alpha,\beta$ -diaminopropionsäure-tert-butylester und 1,64 g (5 mMol) TOTU wurden zugegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Der pH der Lösung wurde durch Zugabe von N,N-Diisopropyl-N-ethylamin bei 7,5 bis 8,0 gehalten. Nach 3,5 Stunden wurde die dunkle Lösung abgedampft. Der Rest wurde in 85 ml Dichlormethan gelöst, mit jeweils 20 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Salzlösung und 10%iger wässriger Citronensäure extrahiert und dann zweimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration abgedampft. Das rohe Material (etwa 2,8 g) wurde dann durch Säulenchromatographie (Silikagel 35-70  $\mu$ m, Heptan/Ethylacetat) gereinigt. Die Fraktionen, enthaltend das Produkt, wurden vereinigt und abgedampft, um 1,47 g der Titelverbindung als farblose Kristalle zu ergeben.

Massenspektrum: m/e = 489 (M + H<sup>+</sup>), 433 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H<sup>+</sup>)

Schmp.: 98°C

b) 2-(5-(((2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylethyl)carbamoyl)-2-thienyl)cyclopropan-carboxylsäuremethylester

**[0085]** 293 mg (0,6 mMol) des in Schritt a) erhaltenen Produkts wurden in 10 ml Diethylether und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. 15 mg Palladiumdiacetat wurden zugegeben. Zur erhaltenen Suspension wurden eine etherische Lösung von Diazomethan (hergestellt aus etwa 1 g N-Nitroso-N-methylharnstoff) langsam unter kontinuierlichem Rühren bei 0°C zugegeben. Nach Rühren für 2 Stunden wurden 0,2 ml Essigsäure zugegeben, um das überschüssige Diazomethan zu zerstören. Die Lösungsmittel wurden durch Destillation unter reduziertem Druck entfernt und der Rest wurde in Ethylacetat gelöst und mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Die Lösung wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration wurden die Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der ölige Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Ethylacetat/Heptan (1/1, V/V)), um 230 mg eines farblosen Öls zu ergeben.

Massenspektrum: m/e = 503 (M + H<sup>+</sup>), m/e = 447 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-H<sup>+</sup>)

c)

(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0086]** 220 mg (0,44 mMol) des in Schritt b) erhaltenen Produkts wurden in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 100 mg 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 6 Stunden gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter reduziertem Druck entfernt. Der Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1, V/V)). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden vereinigt und die Lösungsmittel entfernt. Ausbeute: 96 mg.

Massenspektrum: m/e = 570 (M + H<sup>+</sup>), m/e = 514 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-H<sup>+</sup>)

d)

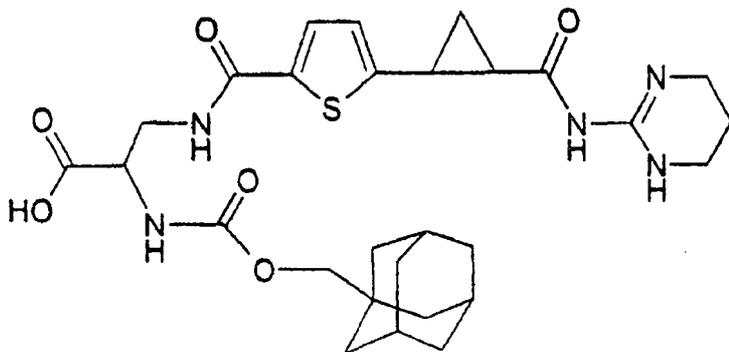
(2S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)-cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0087]** 90 mg des in Schritt c) erhaltenen Produkts wurden in 1,5 ml Dichlormethan gelöst, und 0,5 ml Triflu-

oressigsäure wurden zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 4 Stunden wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in 3 ml Essigsäure gelöst, um eine klare Lösung zu bilden. Wieder wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dieses Verfahren wurde einmal wiederholt. Dann wurde der harzartige Rest mit Diethylether verrieben, um 55 mg der Titelverbindung als farblosen amorphen Feststoff zu ergeben. Massenspektrum:  $m/e = 514 (M + H^+)$

## Beispiel 4

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) 3-(5-(((2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-2-tert-butoxycarbonylethyl)carbamoyl)-2-thienyl)acrylsäuremethylester

**[0088]** Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 3 synthetisiert, Schritt a) aus 360 mg (1,84 mMol) 5-(2-Methoxycarbonylvinyl)thiophen-2-carboxylsäure und 650 mg (1,84 mMol) (2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-aminopropionsäure-tert-butylester. Nach Chromatographie (Silikagel; Ethylacetat/n-Heptan (1/1, V/V)) wurden 326 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle erhalten. Schmp.: 159°C

b)

2-(5-(((2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-2-tert-butoxycarbonylethyl)carbamoyl)-2-thienyl)cyclopropancarboxylsäuremethylester

**[0089]** Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 3 synthetisiert, Schritt b) aus 108 mg (0,2 mMol) 3-(5-(((2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-2-tert-butoxycarbonylethyl)carbamoyl)-2-thienyl)acrylsäuremethylester und einer Diazomethan-Lösung in Ether (erzeugt aus 0,5 g von N-Nitroso-N-methylharnstoff) in Gegenwart von 10 mg Palladiumdiacetat. 105 mg eines farblosen Öls wurden erhalten, die zur Verwendung im nachfolgenden Schritt ausreichend rein waren. Massenspektrum:  $m/e = 561 (M + H^+)$

c)

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0090]** Das in Schritt b) erhaltene Produkt wurde in 4 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und unter einer Argonatmosphäre mit 99 mg 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin für 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1, V/V)). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden vereinigt und unter reduziertem Druck abgedampft, um 53 mg eines farblosen Harzes zu ergeben. Massenspektrum:  $m/e = 628 (M + H^+)$

d)

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0091]** 48 mg des in Schritt c) erhaltenen Produkts wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und für 3 Stunden mit 1 ml Trifluoressigsäure unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden

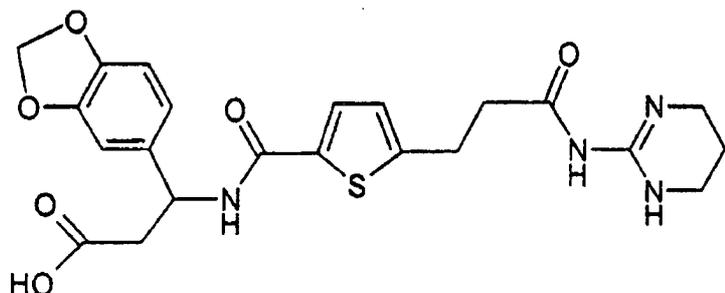
im Vakuum entfernt, der Rest wurde in Essigsäure gelöst, und die Lösung wurde wieder zur Trockene eingedampft. Dieses Verfahren wurde einmal wiederholt. Der harzartige Rest wurde mit Diethylether verrieben. Nach Filtration wurden 30 mg der Titelverbindung als farbloses amorphes Pulver erhalten.

Schmp.: 186°C (Zers.)

Massenspektrum: m/e = 572 (M + H<sup>+</sup>)

#### Beispiel 5

(3S)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) (3S)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0092]** 214 mg (1 mMol) 5-(2-Methoxycarbonyl)ethylthiophen-2-carboxylsäure (Beispiel 1, Schritt b)) wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. 265 mg (1 mMol) (3S)-3-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)propionsäure-tert-butylester und 328 mg (1 mMol) TOTU wurden zugegeben, und 3 mMol (0,51 ml) N,N-Diisopropyl-N-ethylamin wurden dazugegeben, um den pH-Wert der Mischung bei 7,5 bis 8 zu halten. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4,5 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, um ein dunkelbraunes Öl zu ergeben. Der Rest wurde in Dichlormethan gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, 10%iger Citronensäure und mit Wasser gewaschen. Dann wurde die organische Phase mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 600 mg eines bräunlichen Öls zu ergeben, das durch Chromatographie gereinigt wurde (Silikagel; Ethylacetat/Heptan (1/2, V/V)). 425 mg eines Harzes wurden erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 1,36 (s, 9H, O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,65 und 3,05 (AA'BB', 2x 2H, Ester-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-thienyl), 2,67 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>-tert-butylester), 3,61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5,25 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>-tert-butylester), 5,98 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6,82 (s, 2H), und 6,98 (s, 1H) (aromatische Protonen), 6,90 und 7,60 (2 d, J = 2 Hz, 2H, thienyl-3,4-H), 8,66 (d, J = 7 Hz, 1H, Amidproton).

b)

(3S)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0093]** 424 mg des in Schritt a) erhaltenen Produkts wurden in 4 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und 460 mg 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin wurden zugegeben. Die hellgelbe Lösung wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rest wurde in 30 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit je 18 ml Wasser gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1, V/V)). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden gesammelt, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, um 345 mg farblose Kristalle zu ergeben.

Schmp.: 130°C

Massenspektrum: m/e = 529 (M + H<sup>+</sup>), m/e = 473 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-H<sup>+</sup>)

c) (3S)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0094]** 320 mg des in Schritt b) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und 2 ml Trifluoressigsäure wurden zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde in Essigsäure gelöst und wieder die Lösungsmittel im Vakuum

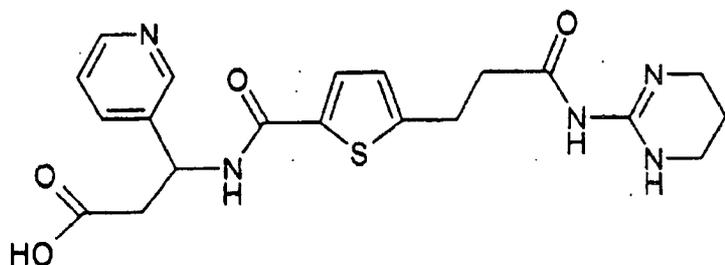
entfernt. Dieses Verfahren wurde einmal wiederholt. Der harzartige Rest wurde dann in Diethylether verrieben, um 300 mg der Titelverbindung als farbloses amorphes Pulver zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 473 (M + H^+)$

[0095] Analog zu Beispiel 5 wurden die nachfolgenden Verbindungen synthetisiert.

#### Beispiel 6

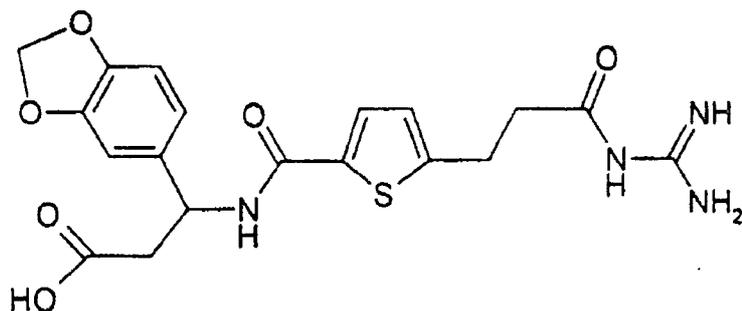
(3RS)-3-(3-Pyridyl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 430 (M + H^+)$

#### Beispiel 7

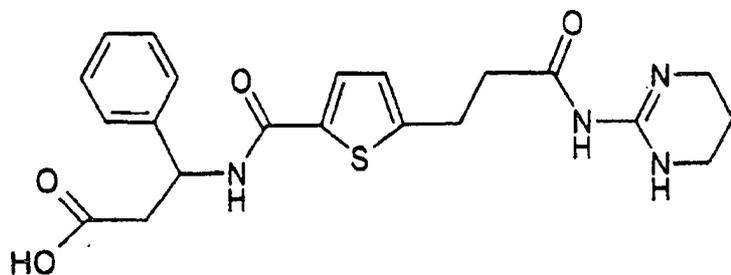
(3RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(3-guanidino-3-oxo-propyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 433 (M + H^+)$

#### Beispiel 8

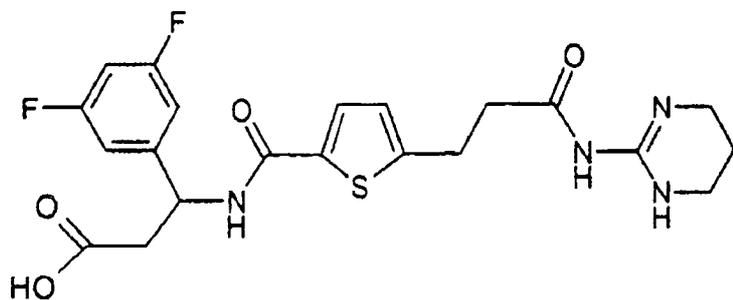
(3RS)-3-Phenyl-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 429 (M + H^+)$

## Beispiel 9

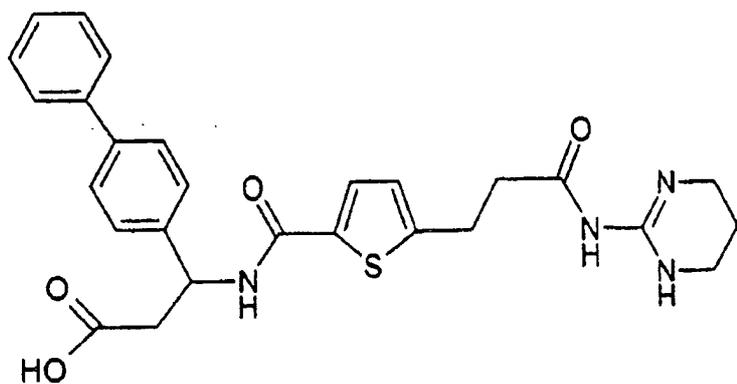
(3RS)-3-(3,5-Difluorphenyl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 465$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 10

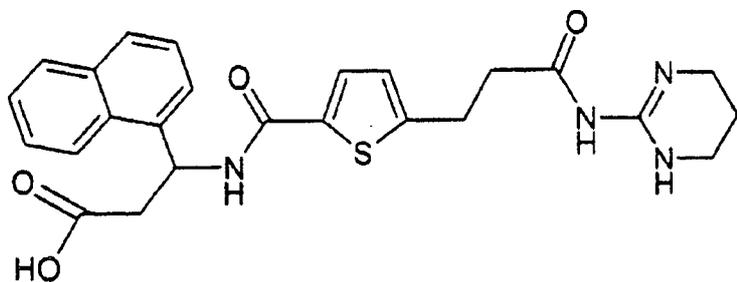
(3S)-3-(4-Biphenyl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 505$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 11

(3RS)-3-(1-Naphthyl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

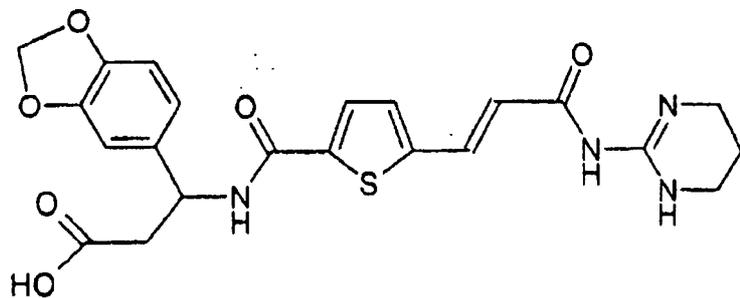


Massenspektrum:  $m/e = 479$  ( $M + H^+$ )

**[0096]** Analog zu Beispiel 5, aber ausgehend von 5-(2-Methoxycarbonylvinyl)thiophen-2-carboxylsäure (Beispiel 1, Schritt a)), wurden die Verbindungen der Beispiele 12, 13 und 14 synthetisiert.

## Beispiel 12

(3RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)vinyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

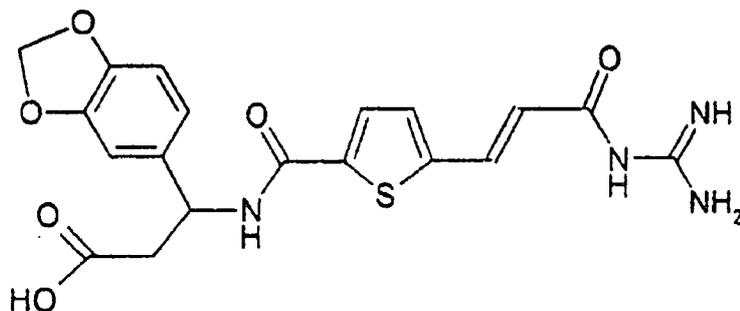


Massenspektrum:  $m/e = 471 (M + H^+)$

[0097]

## Beispiel 13

(3RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(3-guanidino-3-oxo-propenyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

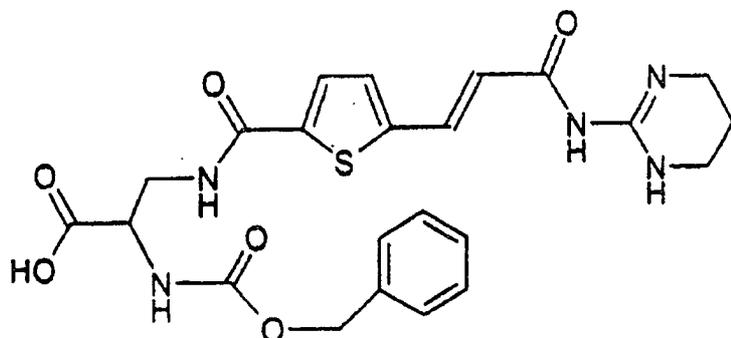


Massenspektrum:  $m/e = 431 (M + H^+)$

[0098]

## Beispiel 14

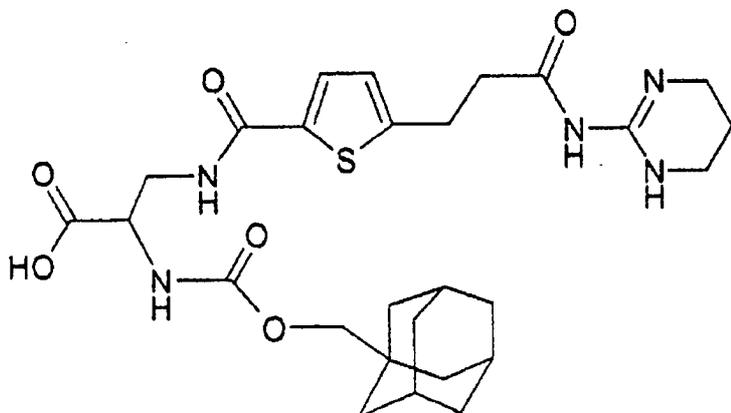
(2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)vinyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 500 (M + H^+)$

## Beispiel 15

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) (2S)-2-Amino-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid

**[0099]** 6,85 g 3-(5-(((2S)-2-Benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonyl)ethyl)carbamoyl)-2-thienyl)acrylsäuremethylester (Beispiel 3, Schritt a)) wurden in 220 ml Methanol gelöst. 1,3 g 10%iges Palladium auf Aktivkohle und 2,8 ml einer 5 N-Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol wurden zugegeben, und die Hydrierung wurde begonnen. Nach 6 Stunden wurde der pH mit 5 N-Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol auf 3,5 eingestellt und weitere 0,6 g des Katalysators zugegeben. Nach 14 Stunden war die Hydrierung beendet. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,88 g der Titelverbindung erhalten.

Massenspektrum:  $m/e = 357 (M + H^+)$

b) (2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0100]** 1,97 g (5 mMol) des in Schritt a) erhaltenen Hydrochloridsalzes wurden in einer Mischung von 55 ml Tetrahydrofuran, 25 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und 30 ml Wasser bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst. Nach Zugabe von 1,54 g (5 mMol) N-(1-Adamantylmethoxycarbonyloxy)succinimid wurde das Rühren bei Raumtemperatur für 4 Stunden fortgesetzt. Nach Waschen und Trocknen wurden die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Heptan/Ethylacetat (2/1, V/V)), um 2,77 g eines Harzes zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 549 (M + H^+)$

c)

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0101]** 1,37 g (2,5 mMol) des in Schritt b) erhaltenen Produkts wurden in 12 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und die Mischung nach Zugabe von 1,24 g 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rest wurde chromatographiert (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1; V/V)), um 1,1 g der Titelverbindung zu ergeben.

Massenspektrum:  $m/e = 616 (M + H^+)$

d)

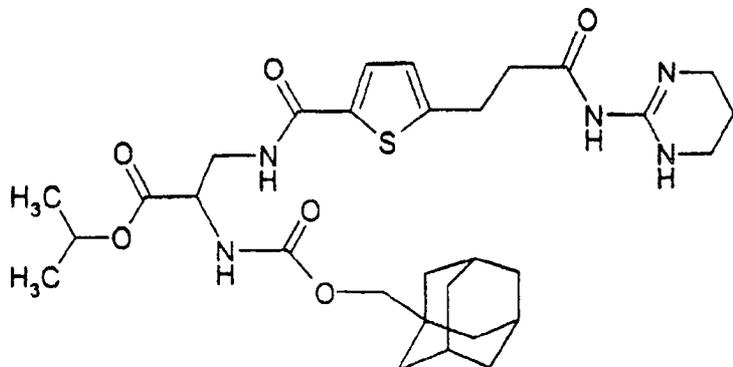
(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

**[0102]** 117 mg (0,19 mMol) des in Schritt c) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rest wurde in Essigsäure gelöst und wieder zur Trockene abgedampft. Dieses Verfahren wurde einmal wiederholt. Der harzartige Rest wurde mit Diethylether verrieben. Nach Filtra-

tion wurden 90 mg eines farblosen amorphen Pulvers erhalten.  
Massenspektrum:  $m/e = 560$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 16

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäureisopropylester



[0103] 0,559 g (1 mmol)

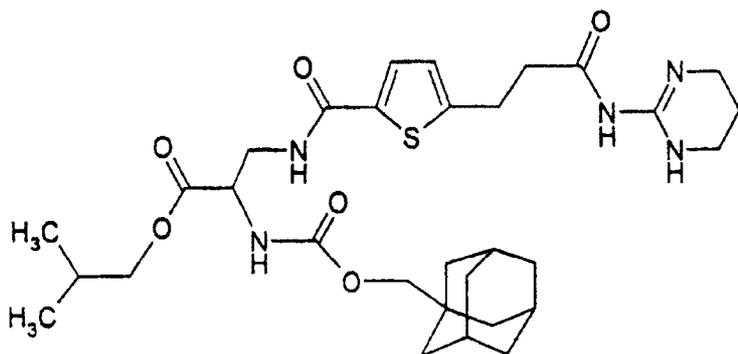
(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure (Beispiel 15) wurden in 10 ml Isopropanol gelöst. Unter Inertgasatmosphäre und unter externer Kühlung wurden vorsichtig 0,26 ml Thionylchlorid zugegeben. Nach Rühren bei 50°C für 8 Stunden war die Reaktion beendet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, um einen farblosen Schaum zu ergeben, der durch Chromatographie gereinigt wurde (Silikagel; Isopropanol/Ethylacetat/Wasser (4/3/1; V/V/V)). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden lyophilisiert, um 0,27 g eines farblosen flaumigen Materials zu ergeben.

Schmp.: 160°C (Zers.)

Massenspektrum:  $m/e = 602$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 17

(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäureisobutylester



[0104] 0,38 g (0,7 mmol) von

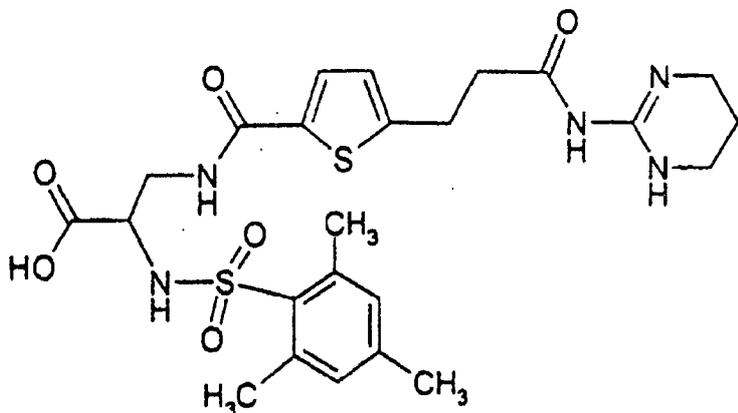
(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure (Beispiel 15) wurden in 7 ml Isobutanol gelöst. Unter Inertgasatmosphäre und unter externer Kühlung wurden vorsichtig 0,19 ml Thionylchlorid zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 8 Stunden war die Reaktion beendet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, um einen farblosen Schaum zu ergeben, der durch Chromatographie gereinigt wurde (Silikagel; Isopropanol/Ethylacetat/Wasser (4/3/1; V/V/V)). Die Fraktionen, enthaltend die Titelverbindung, wurden lyophilisiert, um 0,30 g eines farblosen Feststoffs zu ergeben.

Schmp.: 210°C (Zers.)

Massenspektrum:  $m/e = 616$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 18

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)propionsäure



a)

(2S)-3-((5-(2-Methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)propionsäure-tert-butylester

**[0105]** 0,490 g (1,38 mmol) (2S)-2-Amino-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)-amino)propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid (Beispiel 15, Schritt a)) wurden in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Unter Rühren wurden 0,47 ml N,N-Diisopropyl-N-ethylamin und 0,302 g 2,4,6-Trimethylphenylsulfonylchlorid zugegeben. Rühren wurde für 5 Stunden fortgesetzt, bis die Reaktion beendet war (Dünnschichtchromatographie). Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt, und der Rest wurde in Ethylacetat gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und mit Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 0,623 g eines gelben Öls zu ergeben, das zur Verwendung im nachfolgenden Schritt ausreichend rein war.  
Massenspektrum:  $m/e = 539 (M + H^+)$

b)

(2S)-3-((5-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)propionsäure-tert-butylester

**[0106]** 0,300 g der in Schritt a) erhaltenen Verbindung wurden in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe 0,333 g von 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin wurde die Mischung bei Raumtemperatur 6 Stunden gerührt. DSC-Kontrolle zeigte, dass die Reaktion beendet war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rest wurde mit Dichlormethan verdünnt. Die Dichlormethan-Lösung wurde fünfmal mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Öl (0,314 g) war zur Verwendung im nachfolgenden Reaktionsschritt ausreichend rein.

c)

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(2,4,6-trimethylphenylsulfonylamino)-propionsäure

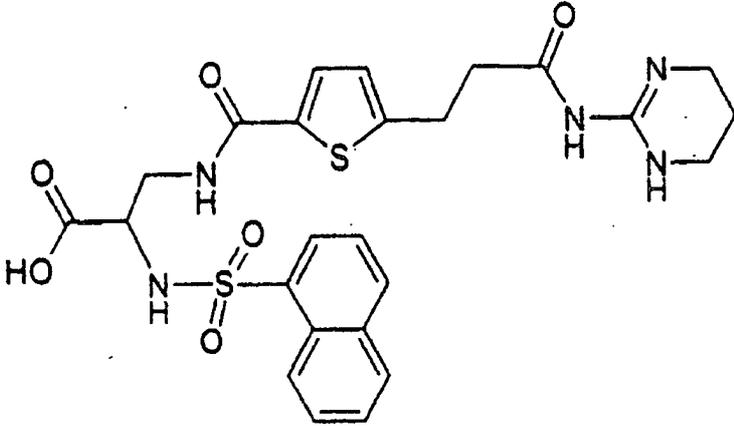
**[0107]** 0,310 g (0,51 mmol) der in Schritt b) erhaltenen Verbindung wurden mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Unter Rühren wurden 2 ml Trifluoressigsäure zugegeben, und das Rühren wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur fortgesetzt. Nach Zugabe von weiteren 2 ml Trifluoressigsäure und Rühren für 2 Stunden war die Reaktion beendet (DSC/HPLC). Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum ergab ein gelbes Harz, das mit 5 ml Eisessig verdünnt wurde. Die Lösung wurde erneut zur Trockene im Vakuum eingedampft. Dieses Verfahren wurde einmal wiederholt. Das resultierende Harz wurde mit Diethylether verrieben, um nach Filtration 0,272 g eines farblosen amorphen Feststoffs zu ergeben.  
Massenspektrum:  $m/e = 550 (M + H^+)$

**[0108]** Gemäß den in Beispiel 18 beschriebenen synthetischen Verfahren wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt. Wenn in einigen Fällen das in Schritt b) erhaltene Produkt zur Verwendung im nachfolgenden

den Schritt nicht ausreichend rein war, wurde durch fraktionierte Chromatographie gereinigt (Silikagel; Ethylacetat/Methanol (1/1; V/V)).

## Beispiel 19

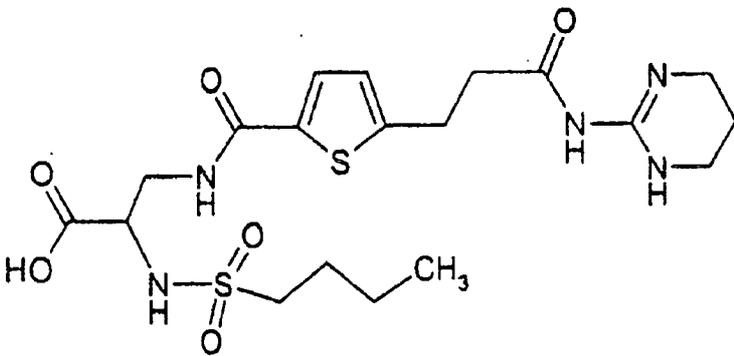
(2S)-2-(1-Naphthylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 558 (M + H^+)$

## Beispiel 20

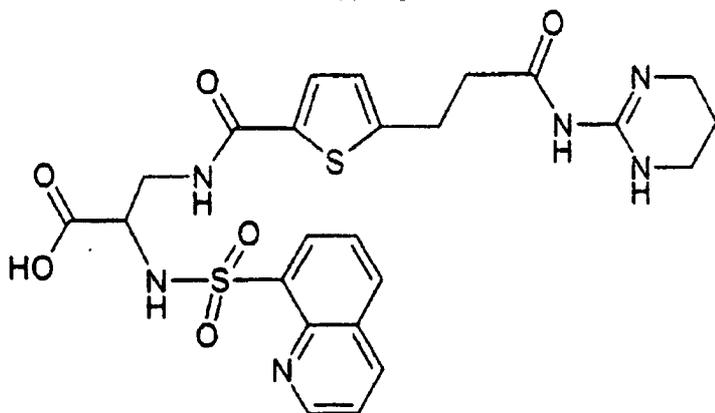
(2S)-2-(n-Butylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 488 (M + H^+)$

## Beispiel 21

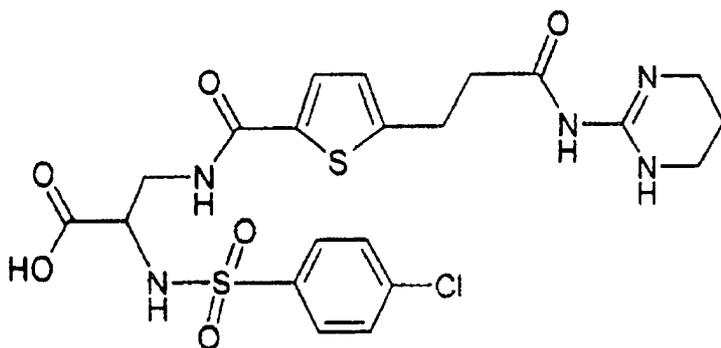
(2S)-2-(8-Chinolylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 559 (M + H^+)$

## Beispiel 22

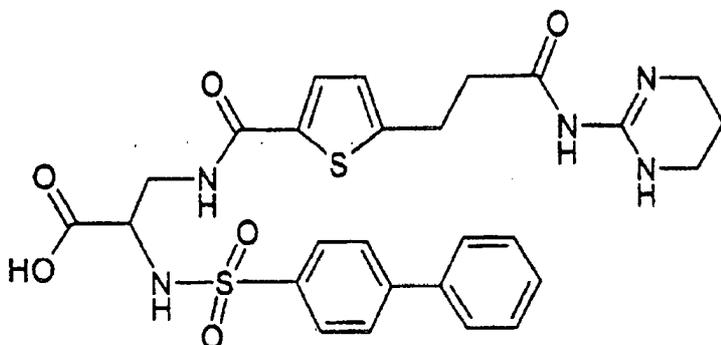
(2S)-2-(4-Chlorphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 544 (M + H^+)$ ,  $542 (M + H^+)$

## Beispiel 23

(2S)-2-(4-Biphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



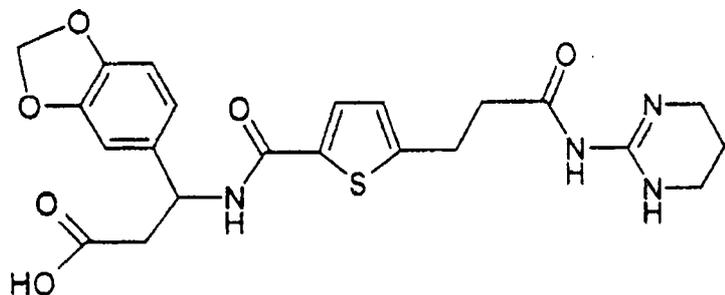
Massenspektrum:  $m/e = 584 (M + H^+)$

[0109] Analog zu den obigen Beispielen wurden die Verbindungen der Beispiele 24 bis 26 synthetisiert.

[0110]

## Beispiel 24

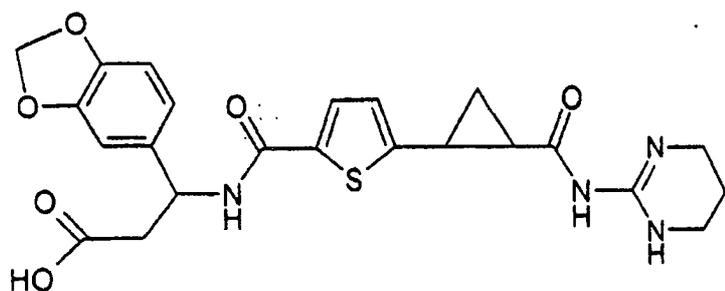
(3RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 473 (M + H^+)$

## Beispiel 25

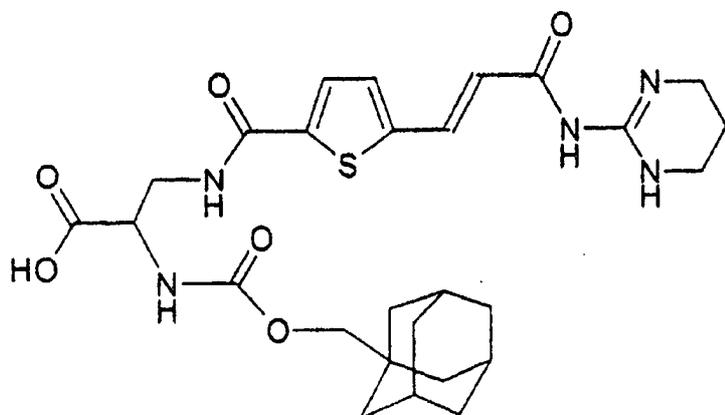
(3RS)-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)cyclopropyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 485 (M + H^+)$

## Beispiel 26

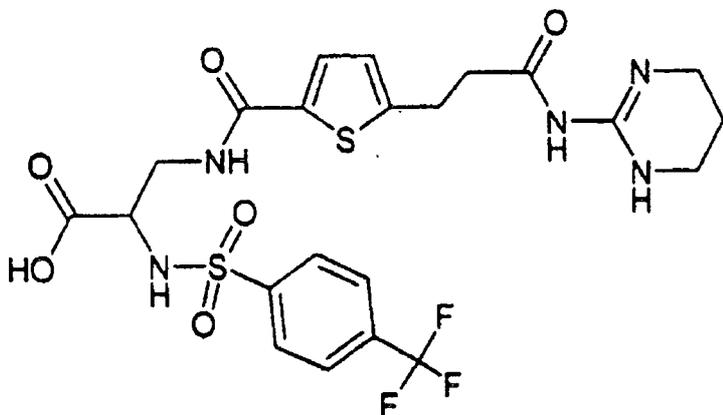
(2S)-2-(1-Adamantylmethoxycarbonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)vinyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 558 (M + H^+)$

## Beispiel 27

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)propionsäure



a)

(2S)-3-((5-(2-Methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)propionsäure-tert-butylester

**[0111]** Eine Lösung von 0,197 g (0,5 mmol) (2S)-2-Amino-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid (Beispiel 15, Schritt a)) und Triethylamin (0,14 ml, 1 mmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde in einem Eisbad auf 0°C gekühlt, und eine Lösung von 0,250 g (1 mmol) 4-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid in Dichlormethan (5 ml) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rest auf Silikagel absorbiert und mit Ethylacetat/Cyclohexan (1/1) chromatographiert, um 0,127 g (45%) der Titelverbindung als einen weißen amorphen Feststoff zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,27 (s, 9H), 2,70 (t, 2H) und 3,15 (t, 2H) (Ester-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-thienyl), 3,51 und 3,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH), 5,92 (1H, NH), 6,40 (t, 1H, NH), 6,81 und 7,38 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 7,75 und 7,90 (aromatische Protonen)

Massenspektrum: m/e = 565 (M + H<sup>+</sup>)

b)

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)-amino)-2-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)propionsäure-tert-butylester

**[0112]** 0,120 g (0,21 mmol) der in Schritt a) erhaltenen Verbindung wurden in 1,5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 46 mg (0,46 mMol) 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 1,75 Stunden gerührt.

**[0113]** DSC-Kontrolle zeigte, dass die Reaktion nicht beendet war. Dann wurden 60 mg (0,60 mMol) 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin zugegeben und die Reaktionsmischung wieder bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Die Mischung wurde auf Silikagel absorbiert. Chromatographie (Ethylacetat/Chloroform/Methanol/Wasser/Essigsäure, 0,5/0,35/0,15/0,03/0,015) ergab die Titelverbindung (0,117 g, 87%) als einen weißen amorphen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,28 (s, 9H), 1,96 (m, 2H) 2,87 (t, 2H) und 3,16 (t, 2H) (Ester-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-thienyl), 3,41 (t, 4H) und 3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH), 4,02 (t, 1H, CH<sub>2</sub>-CH), 6,70 (t, 1H, NH), 6,80 und 7,34 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 7,72 und 7,93 (aromatische Protonen)

Massenspektrum: m/e = 632 (M + H<sup>+</sup>)

c)

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)-amino)-2-(4-trifluormethylphenylsulfonylamino)propionsäure

**[0114]** 0,096 g (0,15 mMol) der in Schritt b) erhaltenen Verbindung wurden in Dichlormethan (1 ml) gelöst. Trifluoressigsäure (1 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel ergab Lyophilisierung die Titelverbindung (0,75 g, 86%) als einen

weißen amorphen Feststoff.

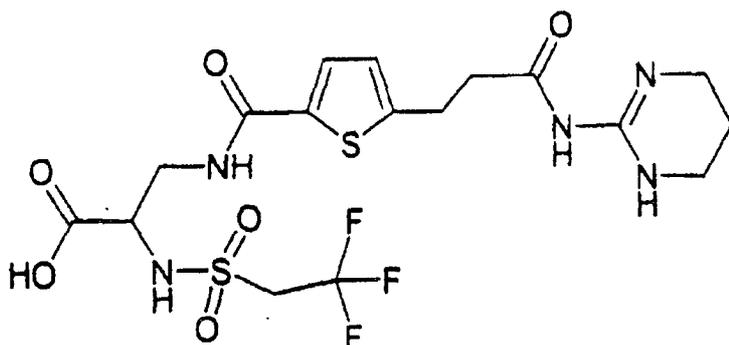
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,86 (m, 2H), 2,79 (t, 2H) und 3,08 (t, 2H)(Ester- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-thienyl}$ ), 3,36 (m, 4H), 3,35 und 3,48 (in, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4,06 (in, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 6,87 und 7,43 (2d, 2H, Thienyl-3,4-H), 7,79 und 7,95 (aromatische Protonen), 8,41 (t, 1H, NH), 8,51 (d, 1H, NH)

Massenspektrum:  $m/e = 576$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

[0115] Analog zu Beispiel 27 wurden die Verbindungen der Beispiele 28 bis 31 synthetisiert.

#### Beispiel 28

(2S)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)-2-(2,2,2-trifluoethylsulfonylamino)propionsäure

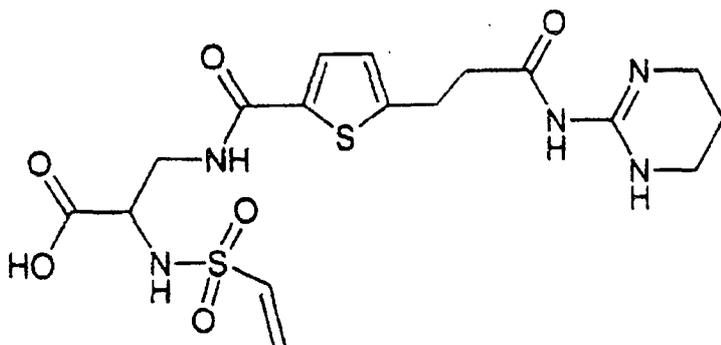


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,85 (m, 2H), 2,80 (t, 2H) und 3,09 (t, 2H) (Ester- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-thienyl}$ ), 3,35 (m, 4H), 3,40-3,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4,19 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4,30-4,50 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CF}_3$ ), 6,91 und 7,54 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 8,45 (t, 1H, NH), 8,50 (m, 1H, NH)

Massenspektrum:  $m/e = 514$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

#### Beispiel 29

(2S)-2-(Ethenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

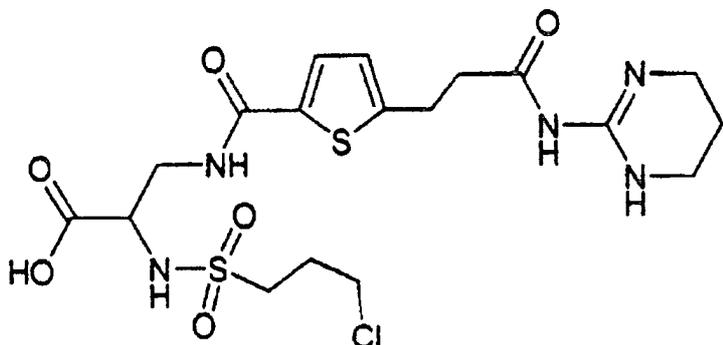


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,85 (m, 2H), 2,81 (t, 2H) und 3,09 (t, 2H) (Ester- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-thienyl}$ ), 3,36 (in, 4H), 3,42-3,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 3,96 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 5,83-5,99 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{=CH}$ ), 6,64 (dd, 1H,  $\text{CH}_2\text{=CH}$ ), 6,92 und 7,55 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 7,91 (d, 1H, NH), 8,51 (m, 1H, NH)

Massenspektrum:  $m/e = 458$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

## Beispiel 30

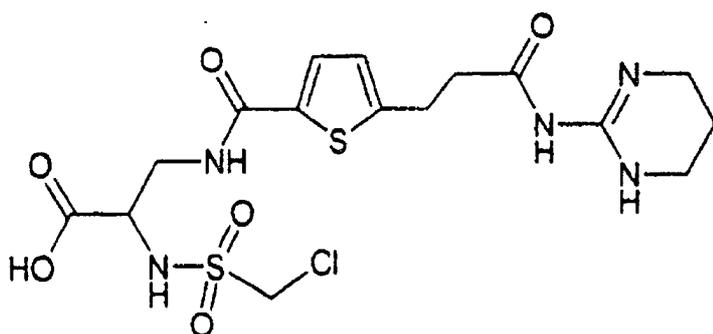
(2S)-2-(3-Chlorpropylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonylamino)propionsäure



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,85 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,91 (t, 2H) und 3,09 (t, 2H) (Ester- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-thienyl}$ ), 3,09 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,43-3,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 3,65 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 4,11 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 6,91 und 7,54 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 7,93 (d, 1H, NH), 8,51 (m, 1H, NH)  
Massenspektrum:  $m/e = 508$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

## Beispiel 31

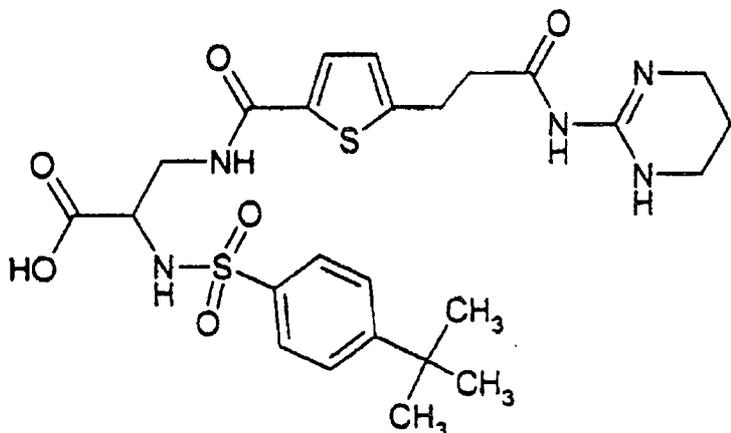
(2S)-2-(Chlormethylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonylamino)propionsäure



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,86 (m, 2H), 2,81 (t, 2H) und 3,09 (t, 2H)(Ester- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-thienyl}$ ), 3,42 (m, 4H), 3,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4,18 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ), 4,86 (AB, 2H), 6,91 und 7,56 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 8,30 (d, 1H, NH), 8,49 (m, 1H, NH)  
Massenspektrum:  $m/e = 480$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ )

## Beispiel 32

(2S)-2-(4-tert-Butylphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



a) (2S)-2-(4-tert-Butylphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0116]** Eine Lösung von 0,395 g (1 mMol) (2S)-2-Amino-3-((5-(2-methoxycarbonyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester-hydrochlorid (Beispiel 15, Schritt a) und Triethylamin (0,15 ml, 1,1 mMol) in Dichlormethan (10 ml) wurde in einem Eisbad auf 0°C gekühlt, und eine Lösung von 0,255 g (1,1 mMol) 4-tert-Butylphenylsulfonylchlorid in Dichlormethan (5 ml) wurde zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rest auf Silikagel absorbiert und mit Ethylacetat/Cyclohexan (1/1) chromatographiert, um 0,285 g (52%) der Titelverbindung als einen weißen amorphen Feststoff zu ergeben.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 1,27 (s, 9H), 1,31 (s, 9H), 2,70 und 3,17 (AA'BB', 2x 2H, Ester-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-thienyl), 3,51 und 3,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH), 5,58 (1H, NH), 6,53 (t, 1H, NH), 6,81 und 7,38 (2d, 2H, Thienyl-3,4 H), 7,50 und 7,77 (aromatische Protonen)

b)

(2S)-2-(4-tert-Butylphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure-tert-butylester

**[0117]** 0,285 g (0,52 mMol) der in Schritt a) erhaltenen Verbindung wurden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 0,103 g (1,04 mMol) 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin wurde die Mischung bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. DSC-Kontrolle zeigte, dass die Reaktion nicht beendet war. Dann wurden 0,103 g (1,04 mMol) 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf Silikagel absorbiert. Chromatographie (Ethylacetat/Chloroform/Methanol/Wasser/Essigsäure, 0,5/0,35/0,15/0,03/0,015) ergab die Titelverbindung (0,27 g, 84%) als einen weißen amorphen Feststoff.

Massenspektrum: m/e = 620 (M + H<sup>+</sup>)

c)

(2S)-2-(4-tert-Butylphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure

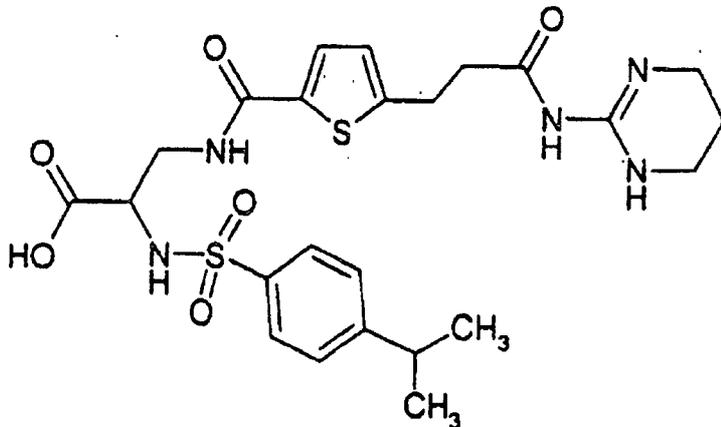
**[0118]** 0,27 g (0,43 mMol) der in Schritt b) erhaltenen Verbindung wurden in Dichlormethan (1 ml) gelöst. Trifluoressigsäure (1 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Nach Abdampfen der Lösungsmittel ergab Lyophilisierung die Titelverbindung (0,25 g, 86%) als einen weißen amorphen Feststoff.

Massenspektrum: m/e = 564 (M + H<sup>+</sup>)

Analog zu Beispiel 32 wurden die Verbindungen der Beispiele 33 bis 35 synthetisiert.

## Beispiel 33

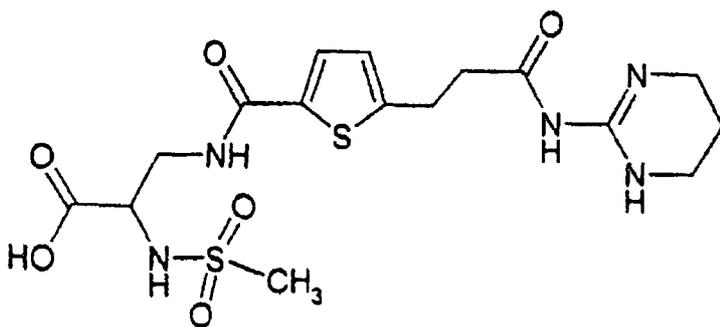
(2S)-2-(4-Isopropylphenylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 550$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 34

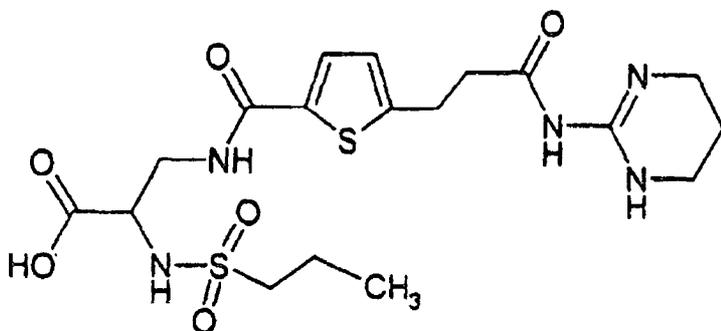
(2S)-2-(Methylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 446$  ( $M + H^+$ )

## Beispiel 35

(2S)-2-(n-Propylsulfonylamino)-3-((5-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-carbamoyl)ethyl)thiophen-2-carbonyl)amino)propionsäure



Massenspektrum:  $m/e = 474$  ( $M + H^+$ )

## Pharmakologisches Testen

[0119] Die Inhibierung der Knochenresorption durch die erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispiels-

weise mit Hilfe eines Osteoklasten-Resorptions-Tests ("PIT ASSAY"), beispielsweise analog zur WO-A-95/32710, bestimmt werden.

**[0120]** Die inhibitorische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber dem Vitronectin-Rezeptor  $\alpha_v\beta_3$  kann beispielsweise durch die nachfolgend beschriebenen Tests bestimmt werden.

A) Test für die Messung der Inhibierung der Bindung von Kistrin an Human-Vitronectin-Rezeptor (VnR) (abgekürzt als K/VnR-Test)

#### 1. Reinigung von Kistrin

**[0121]** Kistrin wurde unter Verwendung der Verfahren von Dennis et al., wie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 87, 2471-2475, und PROTEINS: Structure, Function and Genetics, 1993, 15, 312-321, beschrieben, gereinigt.

#### 2. Reinigung von Human-Vitronectin-Rezeptor

**[0122]** Human-Vitronectin-Rezeptor wurde aus Humanplazenta unter Verwendung des Verfahrens von Pytela et al., Methods Enzymol., 1987, 144, 475, isoliert. Der Human-Vitronectin-Rezeptor ( $\alpha_v\beta_3$ ) kann ebenfalls aus einigen Zelllinien (beispielsweise aus 293-Zellen, einer humanen embryonischen Nieren-Zelllinie), die mit DNA-Sequenzen für die zwei Untereinheiten,  $\alpha_v$  und  $\beta_3$  des Vitronectin-Rezeptors co-transfiziert werden. Die Untereinheiten wurden mit Octylglykosid extrahiert und daraufhin auf Concanavalin A, Heparinsepharose und S-300 chromatographiert.

#### 3. Monoklonale Antikörper

**[0123]** Monoklonale Mäuse-Antikörper, die spezifisch für die  $\beta_3$ -Untereinheit des Vitronectin-Rezeptors sind, wurden entweder durch das Verfahren von Newman et al., Blood, 1985, 227-232, oder durch ein ähnliches Verfahren hergestellt. Das Kaninchen Fab 2-Antimäus-Fc-Konjugat mit Meerrettich-Peroxidase (Antimäus-Fc-HRP) wurde von Pel Freeze (Katalog Nr. 715, 305-1) erhalten.

#### 4. ELISA-Test

**[0124]** Die Fähigkeit von Substanzen, die Bindung von Kistrin an den Vitronectin-Rezeptor zu inhibieren, wurde unter Verwendung eines ELISA-Tests aufgeklärt. Zu diesem Zweck wurden Nunc 96-Vertiefungs-Mikrotiterplatten mit einer Lösung von Kistrin (0,002 mg/ml) gemäß dem Verfahren von Dennis et al., wie beschrieben in PROTEINS: Structure, Function and Genetics, 1993, 15, 312-321, beschichtet. Die Platten wurden zweimal mit PBS/0,05% Tween 20 gewaschen und blockiert durch Inkubieren dieser (für 60 min) mit Rinderserum Albumin (BSA, 0,5%, RIA-Güteklasse oder besser) in tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MnCl<sub>2</sub> (1 mM), pH 7. Lösungen von bekannten Inhibitoren und die Testsubstanzen in Konzentrationen von  $2 \times 10^{-12}$  bis  $2 \times 10^{-6}$  Mol/Liter wurden in Testpuffer (BSA, 0,5%, RIA-Güteklasse oder besser, in tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl<sub>2</sub> (1 mM), CaCl<sub>2</sub> (1 mM), MnCl<sub>2</sub> (1 mM), pH 7) hergestellt. Die blockierten Platten wurden geleert und in jedem Fall 0,025 ml dieser Lösung, die eine definierte Konzentration (aus  $2 \times 10^{-12}$  bis  $2 \times 10^{-6}$  Mol/Liter) entweder eines bekannten Inhibitors oder einer Testsubstanz enthielt, zu jeder Vertiefung zugegeben. 0,025 ml einer Lösung des Vitronectin-Rezeptors im Testpuffer (0,03 mg/ml) wurden in jede Vertiefung der Platte pipettiert und die Platte wurde dann bei Raumtemperatur auf einem Schüttler für 60 bis 180 Minuten inkubiert. In der Zwischenzeit wurde eine Lösung (6 ml/Platte) eines monoklonalen-Antikörpers, spezifisch für die  $\beta_3$ -Subeinheit des Vitronectin-Rezeptors, im Testpuffer (0,0015 mg/ml) hergestellt. Ein zweiter Kaninchen-Antikörper, der ein Antimäus-Fc-HRP-Antikörper-Konjugat darstellt, wurde zu dieser Lösung (0,01 ml der Vorratslösung/6 ml der monoklonalen Anti- $\beta_3$ -Mäuse-Antikörper-Lösung) zugegeben, und diese Mischung des Anti- $\beta_3$ -Mäuse-Antikörpers und des Kaninchen-anti-Maus-Fc-HRP-Antikörper-Konjugats ließ man inkubieren, während die Rezeptor/Inhibitor-Inkubation fortschritt. Die Testplatten wurden viermal mit PBS-Lösung, enthaltend 0,05% Tween-20, gewaschen, und 0,05 ml der Antikörpermischung wurde in jedem Fall in jede Vertiefung der Platte pipettiert, die dann für 60 bis 180 Minuten inkubiert wurde. Die Platte wurde viermal mit PBS/0,05% Tween-20 gewaschen und dann mit 0,05 ml/Vertiefung einer PBS-Lösung entwickelt, die 0,67 mg/ml o-Phenylendiamin und 0,12% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> enthielt. Alternativ kann o-Phenylendiamin in einem Puffer (pH 5) eingesetzt werden, der Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 mM) und Citronensäure (0,22 mM) enthält. Die Farbentwicklung wurde mit 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,05 ml/Vertiefung) gestoppt. Die Absorption jeder Vertiefung wurde bei 492 bis 405 nm gemessen, und die Daten wurden unter Verwendung von Standardverfahren beurteilt.

B) Test für die Messung der Inhibierung der Bindung von 293-Zellen an Human-Vitronectin (Vn) (abgekürzt als Vn/293-Zell-Test)

1. Reinigung von Human-Vitronectin

**[0125]** Human-Vitronectin wurde aus Humanplasma isoliert und durch Affinitätschromatographie gemäß dem Verfahren von Yatohgo et al., Cell Structure and Function, 1988, 23, 281-292, isoliert.

2. Zell-Test

**[0126]** 293 Zellen einer human-embryonischen Nieren-Zelllinie, die mit DNA-Sequenzen für die  $\alpha_v$ - und  $\beta_3$ -Subeinheiten des Vitronectin-Rezeptors  $\alpha_v\beta_3$  co-transfiziert wurden, wurden für eine hohe Expressionsrate ( $> 500.000$   $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptoren/Zelle) gemäß des FACS-Verfahrens ausgewählt. Die ausgewählten Zellen wurden kultiviert und wieder mittels FACS sortiert, um eine stabile Zelllinie (15 D) mit Expressionsraten  $> 1.000.000$  Kopien von  $\alpha_v\beta_3$  pro Zelle zu erhalten.

**[0127]** Eine Linbro-96-Vertiefungs-Gewebekulturplatte mit einem flachen Boden wurde über Nacht bei  $4^\circ\text{C}$  mit Human-Vitronectin (0,01 mg/ml, 0,05 ml/Vertiefung) in Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) beschichtet und dann mit 0,5%iger starker BSA (Rinderserum Albumin) blockiert. Lösungen der Testsubstanzen von  $10^{-10}$  Mol/Liter bis  $2 \times 10^{-3}$  Mol/Liter in Glucose-enthaltendem DMEM-Medium wurden hergestellt, und 0,05 ml/Vertiefung der Lösung wurden zur Platte in jedem Fall zugegeben. Die Zellen, die mit hohen Leveln von  $\alpha_v\beta_3$  (beispielsweise 15 D) exprimiert wurden, wurden in Glucoseenthaltendem DMEM-Medium suspendiert, und die Suspension auf einen Gehalt von 25.000 Zellen/0,05 ml Medium eingestellt. 0,05 ml dieser Zellsuspension wurden zu jeder Vertiefung zugegeben, und die Platte wurde bei  $37^\circ\text{C}$  für 90 Minuten inkubiert. Die Platte wurde dreimal mit warmem PBS gewaschen, um ungebundene Zellen zu entfernen. Die gebundenen Zellen wurden in Citrat-Puffer (25 mM, pH 5,0) lysiert, die 0,25% Triton X-100 enthielten. Das Hexoseamidase-Substrat p-Nitrophenyl-N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminid wurde dann zugegeben und die Platte wurde für 90 Minuten bei  $37^\circ\text{C}$  inkubiert. Die Reaktion wurde mit einem Glycin(50 mM)/EDTA(5 mM)-Puffer (pH 10,4) gestoppt, und die Absorption von jeder Vertiefung wurde bei 405 bis 650 nm gemessen. Die Daten wurden gemäß Standardverfahren analysiert.

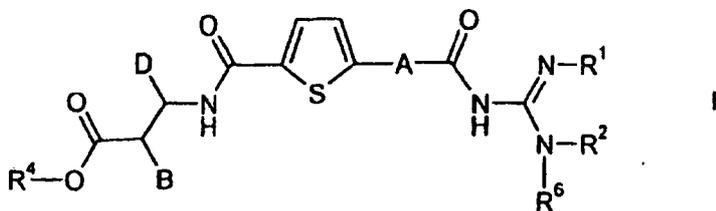
**[0128]** Die folgenden Testergebnisse wurden erhalten.

Verbindung	K/VnR-Test	Vn/293-Zellen-Test
	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
Beispiel 1	0,039	0,837
Beispiel 2	0,0068	0,063
Beispiel 3	0,060	0,041
Beispiel 4	0,0098	0,069
Beispiel 5	0,0089	1,43
Beispiel 6	0,035	3,61
Beispiel 7	0,033	>10
Beispiel 8	0,120	
Beispiel 9	0,175	
Beispiel 10	0,069	11,48
Beispiel 11	0,175	20,89
Beispiel 12	0,8	40,74
Beispiel 13	0,032	>5
Beispiel 14	>10	
Beispiel 15	0,0021	0,026
Beispiel 18	0,0015	0,010
Beispiel 19	0,0021	0,013
Beispiel 20	0,0037	0,090
Beispiel 21	0,003	0,047

Verbindung	K/VnR-Test	Vn/293-Zellen-Test
	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
Beispiel 22	0,0023	0,012
Beispiel 23	0,0025	0,026
Beispiel 24	0,0095	1,73
Beispiel 25	0,016	>5
Beispiel 26	1,10	
Beispiel 27	0,002	
Beispiel 28	0,005	
Beispiel 29	0,018	
Beispiel 30	0,0019	
Beispiel 31	0,004	
Beispiel 32	0,0027	0,012
Beispiel 33	0,0022	0,006
Beispiel 34	0,0047	0,069
Beispiel 35	0,0035	0,022

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel I



worin,

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-, -NH-CO-R<sup>5</sup>, -NH-CO-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, -NH-CO-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-, -NH-CO-NH-R<sup>5</sup>, -NH-CO-NH-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, -NH-CO-NH-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-, -NN-SO<sub>2</sub>-NH-R<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl darstellt;

D Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl oder R<sup>5</sup> darstellt;

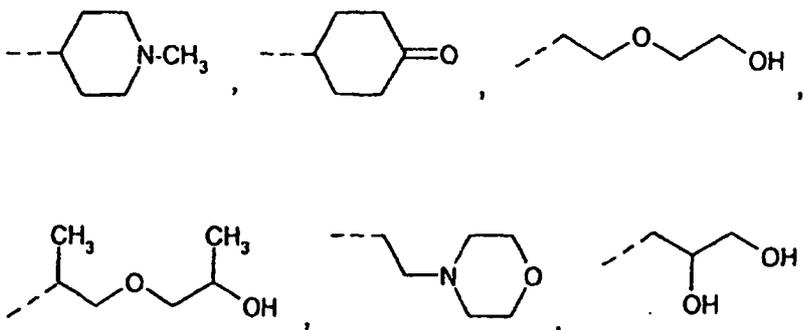
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, das unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Resten R<sup>3</sup> ist, darstellen; oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder mehreren Resten R<sup>3</sup> und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend ein oder zwei Ring-Stickstoffatome, darstellt, durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)-Alkylen-Rest fusioniert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxyl,

Nitro oder Aminio darstellt;

$R^4$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-CO-O- $(C_1-C_4)$ -Alkyl- oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-S(O)<sub>2</sub>-, -NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup> und -N<sup>+</sup>R<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>Q<sup>-</sup>, wobei R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup> und R<sup>7b</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl- ist, darstellt, und Q<sup>-</sup> ein physiologisch tolerierbares Arylon darstellt, oder R<sup>4</sup> ist einer der Reste:



worin die Bindungen, über die die Reste gebunden werden, durch gestrichelte Linien angegeben sind;

$R^5$   $(C_1-C_{14})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl- oder  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl- darstellt, wobei der  $(C_1-C_{14})$ -Alkyl-Rest unsubstituiert ist oder substituiert mit ein oder mehreren Halogenatomen und wobei der Aryl-Rest und der Heteroaryl-Rest unsubstituiert sind, oder substituiert sind mit einem oder mehreren Resten R<sup>3</sup>;

$R^6$  Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-O-CO-, Hydroxyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-O-CO-O- oder Nitro darstellt;

wobei verständlich ist, dass in derartigen heterocyclischen  $(C_5-C_{14})$ -Aryl-Resten 5 bis 14 Ringatome vorliegen, von denen 1 bis 5 Ringatome Heteroatome darstellen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und die anderen Kohlenstoffatome darstellen; es ist weiterhin verständlich, dass, wenn nicht anders angegeben,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl umfasst:  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl-Reste, worin ein oder mehrere der 5 bis 14 Ringkohlenstoffatome ersetzt sind durch Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclische  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-Reste, die unsubstituiert sein können oder substituiert sein können mit ein, zwei, drei, vier oder fünf identischen oder verschiedenen Resten, bestehend aus  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy;

in der Form reiner Enantiomeren oder reiner Diastereomeren oder in der Form von Mischungen von Enantiomeren oder Diastereomeren in sämtlichen Verhältnissen oder in der Form von cis-Isomeren und trans-Isomeren und ebenfalls Mischungen von cis- und trans-Isomeren in sämtlichen Verhältnissen von Cycloalkylen-Resten, wenn vorhanden, oder in der Form von E- oder Z-Isomeren oder E/Z-Mischungen in sämtlichen Verhältnissen, wenn Doppelbindungen vorhanden sind, und deren physiologisch tolerierbare Salze und deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>-O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin i bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff.

## 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(C_1-C_5)$ -Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen  $(C_3-C_5)$ -Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>- $(C_1-C_{14})$ -Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen, -NH-SO<sub>2</sub>- $(C_6-C_{14})$ -Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>- $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl;

D Wasserstoff,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl oder R<sup>5</sup> darstellt;

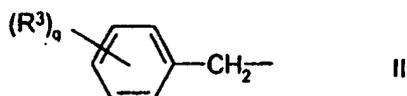
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen  $(C_2-C_5)$ -Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl,  $(C_5-C_{14})$ -Heteroaryl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_6)$ -Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert oder mit R<sup>3</sup> sub-

stituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylen-Rest fusioniert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy darstellt;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-S(O)<sub>2</sub>- und -NR<sup>7</sup>R<sup>7a</sup>, worin R<sup>7</sup> und R<sup>7a</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl sind, darstellt;

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- oder einen Rest der Formel II,



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest R<sup>3</sup> in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-CO- darstellt;

wobei verständlich ist, dass, wenn nicht anders angegeben, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl umfasst: (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-Reste, worin ein oder mehrere der 5 bis 14 Ringkohlenstoffatome ersetzt sind durch Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclische (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Reste, die unsubstituiert sein können oder substituiert sein können mit ein, zwei, drei, vier oder fünf identischen oder verschiedenen Resten, bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy;

in der Form reiner Enantiomeren oder reiner Diastereomeren oder in der Form von Mischungen von Enantiomeren oder Diastereomeren in sämtlichen Verhältnissen oder in der Form von cis-Isomeren und trans-Isomeren und ebenfalls Mischungen von cis- und trans-Isomeren in sämtlichen Verhältnissen von Cycloalkylen-Resten, wenn vorhanden, oder in der Form von E- oder Z-Isomeren oder E/Z-Mischungen in sämtlichen Verhältnissen, wenn Doppelbindungen vorhanden sind, und deren physiologisch tolerierbare Salze und deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>-O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff.

### 3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, worin der Alkylen-Rest und der Cycloalkylen-Rest jeweils unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NN-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl;

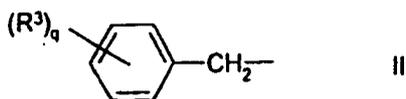
D Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl darstellt;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist mit einem oder zwei Resten aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- und Oxo, wobei ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert ist oder mit R<sup>3</sup> substituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-Rest fusioniert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy darstellt;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl darstellt;

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder einen Rest der Formel II



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest R<sup>3</sup> in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-O-CO- darstellt;

wobei verständlich ist, dass, wenn nicht anders angegeben, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl umfasst: (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-Reste, worin ein oder mehrere der 5 bis 14 Ringkohlenstoffatome ersetzt sind durch Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclische (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Reste, die unsubstituiert sein können oder substituiert sein können mit ein, zwei, drei, vier oder fünf identischen oder verschiedenen Resten, bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy; in der Form reiner Enantiomeren oder reiner Diastereomeren oder in der Form von Mischungen von Enantiomeren oder Diastereomeren in sämtlichen Verhältnissen oder in der Form von cis-Isomeren und trans-Isomeren und ebenfalls Mischungen von cis- und trans-Isomeren in sämtlichen Verhältnissen von Cycloalkylen-Resten, wenn vorhanden, oder in der Form von E- oder Z-Isomeren oder E/Z-Mischungen in sämtlichen Verhältnissen, wenn Doppelbindungen vorhanden sind, und deren physiologisch tolerierbare Salze und deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>-O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff.

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

A einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest oder einen zweiwertigen (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkylen-Rest darstellt, wobei der Alkylenrest und der Cycloalkylenrest unsubstituiert sind;

B Wasserstoff, -NH-CO-OR<sup>5</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub>)-Alkyl darstellt, worin die Alkylgruppe unsubstituiert ist oder substituiert ist mit ein oder mehreren Halogenatomen, -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder -NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl;

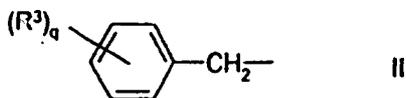
D Wasserstoff, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl darstellt;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff darstellen oder zusammen einen gesättigten oder ungesättigten zweiwertigen (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest darstellen, der unsubstituiert ist, wobei ein 5-bis 7-gliedriger gesättigter oder ungesättigter Ring, der unsubstituiert oder mit R<sup>3</sup> substituiert ist und der einen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring, enthaltend 1 oder 2 Ring-Stickstoffatome, darstellt, durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung im (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylen-Rest fusioniert werden kann;

R<sup>3</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy darstellt;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl darstellt;

R<sup>5</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder einen Rest der Formel II,



darstellt,

worin q 0 oder 1 ist und der Rest R<sup>3</sup> in irgendeiner gewünschten Position des Phenyl-Rests angeordnet sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-O-CO- darstellt;

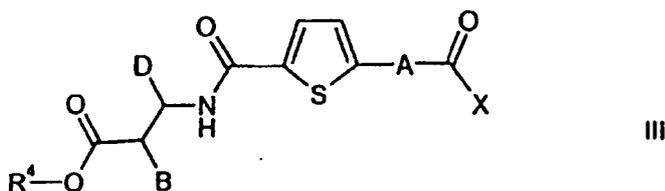
wobei verständlich ist, dass, wenn nicht anders angegeben, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl umfasst: (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Heteroaryl-Reste, worin ein oder mehrere der 5 bis 14 Ringkohlenstoffatome ersetzt sind durch Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, und carbocyclische (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Reste, die unsubstituiert sein können oder substituiert sein können mit ein, zwei, drei, vier oder fünf identischen oder verschiedenen Resten, bestehend aus (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxyl, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy;

in der Form reiner Enantiomeren oder reiner Diastereomeren oder in der Form von Mischungen von Enantiomeren oder Diastereomeren in sämtlichen Verhältnissen oder in der Form von cis-Isomeren und trans-Isomeren und ebenfalls Mischungen von cis- und trans-Isomeren in sämtlichen Verhältnissen von Cycloalkylen-Rest-

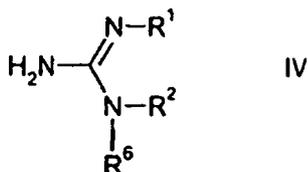
ten, wenn vorhanden, oder in der Formel von E- oder Z-Isomeren oder E/Z-Mischungen in sämtlichen Verhältnissen, wenn Doppelbindungen vorhanden sind, und deren physiologisch tolerierbare Salze und deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen  $R^{10}$ -CO- und  $R^{11}$ -O-CO-, worin  $R^{10}$  darstellt: Wasserstoff,  $(C_1-C_{14})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und  $R^{11}$  hat die Bedeutung, die für  $R^{10}$  angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, das umfasst: Verknüpfen von zwei oder mehr Fragmenten, die retrosynthetisch aus der Formel I abgeleitet werden können.

6. Verfahren nach Anspruch 5, worin eine Carbonsäure oder ein Carbonsäure-Derivat der Formel III



worin  $R^4$ , A, B und D wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind oder worin funktionelle Gruppen ebenfalls in Form von Vorläufergruppen oder in geschützter Form vorliegen können, und worin X eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe darstellt, mit einem Guanidin oder Guanidin-Derivat der Formel IV



umgesetzt wird, worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^6$  wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind oder worin funktionelle Gruppen ebenfalls in Form von Vorläufergruppen oder in geschützter Form vorliegen können.

7. Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen  $R^{10}$ -CO- und  $R^{11}$ -O-CO-, worin  $R^{10}$  darstellt: Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und  $R^{11}$  hat die Bedeutung, die für  $R^{10}$  angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zur Verwendung als pharmazeutisches Mittel.

8. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen  $R^{10}$ -CO- und  $R^{11}$ -O-CO-, worin  $R^{10}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-,  $(C_5-C_{14})$ -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder  $(C_5-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und  $R^{11}$  hat die Bedeutung, die für  $R^{10}$  angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zusätzlich zu einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

9. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen  $R^{10}$ -CO- und  $R^{11}$ -O-CO-, worin  $R^{10}$  darstellt: Wasserstoff,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_8)$ -Al-

kyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zur Verwendung als Vitronectin-Rezeptor-Antagonist.

10. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zur Verwendung als Inhibitor von Knochenresorption oder für die Therapie oder Prophylaxe von Osteoporose.

11. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>8</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zur Verwendung als Inhibitor von Tumorwachstum oder Tumormetastase.

12. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren physiologisch tolerierbare Salze und/oder deren Ester-Propharmaka von Carbonsäuregruppen oder Acyl-Propharmaka und Carbamat-Propharmaka von acetylierbaren stickstoffhaltigen Gruppen, ausgewählt aus Aminogruppen und einer Guanidinogruppe, wobei die Acyl-Propharmaka ausgewählt sind aus den Gruppen R<sup>10</sup>-CO- und R<sup>11</sup>-O-CO-, worin R<sup>10</sup> darstellt: Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome, wie N, O, S, ersetzt sein können, oder (C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome im Aryl-Teil ersetzt sein können durch Heteroatome, wie N, O, S, und R<sup>11</sup> hat die Bedeutung, die für R<sup>10</sup> angegeben ist, mit Ausnahme von Wasserstoff, zur Verwendung als entzündungshemmendes Mittel oder für die Therapie oder Prophylaxe von kardiovaskulären Störungen, Restenose, Arteriosklerose, Nephropathien oder Retinopathien.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen