

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07K 5/065, A61K 38/55, A61P 7/02, C07K 5/06	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61609 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03009 (22) Internationales Anmeldedatum: 5. April 2000 (05.04.00) (30) Prioritätsdaten: 199 15 930.0 9. April 1999 (09.04.99) DE 199 34 123.0 23. Juli 1999 (23.07.99) DE 199 47 920.8 6. Oktober 1999 (06.10.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUCKE, Dorit [DE/DE]; Bellenstrasse 58, D-68163 Mannheim (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustädter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22 b, D-68723 Plankstadt (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE). BACKFISCH, Gisela [DE/DE]; Talstrasse 43, D-69221 Dossenheim (DE). DELZER, Jürgen [DE/DE]; Franz-Stützel-Strasse 78, D-67346 Speyer (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: PRODRUGS OF THROMBIN INHIBITORS (54) Bezeichnung: PRODRUGS VON THROMBININHIBITOREN (57) Abstract <p>The invention relates to prodrugs of pharmacologically active, five-membered heterocyclic amidines from which in vivo compounds are obtained, these compounds being competitive inhibitors of trypsin-type serin proteases, especially thrombin and kininogenases such as kallikrein. The invention also relates to the production of these prodrugs and to their use as medicaments, to pharmaceutical compositions that contain the prodrugs of the active compounds as components, and to the use of the compounds as thrombin inhibitors, anticoagulants and anti-inflammatory agents.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Prodrugs von pharmakologisch wirksamen, fünfgliedrigen heterocyclischen Amidinen, aus denen in vivo Verbindungen entstehen, welche kompetitive Inhibitoren von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, besonders Thrombin und Kininogenasen wie Kallikrein sind, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Medikamente. Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Prodrugs der aktiven Verbindungen als Bestandteile enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen als Thrombininhibitoren, Antikoagulantien und als antiinflammatorische Agenzien.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Prodrugs von Thrombininhibitoren

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Prodrugs von pharmakologisch wirksamen, fünfgliedrigen heterocyclischen Amidinen, aus denen in vivo Verbindungen entstehen, welche kompetitive Inhibitoren von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, besonders Thrombin sind, ihre

10 Herstellung und ihre Verwendung als Medikamente. Die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Prodrugs der aktiven Verbindungen als Bestandteile enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen als Thrombininhibitoren, Antikoagulantien und als antiinflammatorische Agenzien.

15

Thrombin gehört zur Gruppe der Serinproteasen und spielt als terminales Enzym in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle. Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade führen über mehrere Verstärkungsstufen zur Ent-

20 stehung von Thrombin aus Prothrombin. Die thrombinkatalysierte Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin leitet dann die Blutgerinnung und die Aggregation der Thrombozyten ein, die ihrerseits durch die Bindung von Plättchenfaktor 3 und Gerinnungsfaktor XIII sowie eine ganze Reihe von hochaktiven Mediatoren die Thrombinbildung

25 verstärken.

Thrombinbildung und -wirkung sind zentrale Ereignisse bei der Entstehung sowohl von weißen, arteriellen als auch von roten, venösen Thromben und daher potentiell wirksame Angriffspunkte für

30 Pharmaka. Thrombininhibitoren sind im Gegensatz zu Heparin in der Lage, unabhängig von Kofaktoren gleichzeitig die Wirkungen von freiem Thrombin als auch an Thrombozyten gebundenes vollständig zu hemmen. Sie können in der Akutphase thromboembolische Ereignisse nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie

35 (PTCA) und Lyse verhindern und als Antikoagulantien in der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse) dienen. Sie können auch allgemein zur Thromboseprophylaxe, beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen dienen.

40 Es ist bekannt, daß synthetische Argininderivate die Enzymaktivität des Thrombins beeinflussen, indem sie mit dem aktiven Serinrest der Protease Thrombin in Wechselwirkung treten. Peptide auf der Basis Phe-Pro-Arg, in denen die N-terminale Aminosäure in der D-Form vorliegt, haben sich als besonders günstig er-

45 wiesen. D-Phe-Pro-Arg-isopropylester ist als kompetitiv wirkender

Thrombininhibitor beschrieben (C. Mattson u.a., Folia Haematol, 109, 43 bis 51, 1983).

WO 94/29336, EP 0 601 459 und WO 95/23609, WO 95/35309,
5 WO 97/23499 und WO 98/06740 stellen eine Weiterentwicklung dar, wobei der Agmatin- durch einen Arylamidinrest ersetzt ist.

In EP 0 672 658 ist neben Thrombininhibitoren, die einen Agmatin- oder Benzamidinrest tragen, auch ein Thrombininhibitor mit einem
10 Amidinothiophen beschrieben (Beispiel 65).

WO 98/06741, WO 99/37611 und WO 99/37668 beschreiben Thrombininhibitoren mit fünfgliedrigen heterocyclischen Amidinen.

15 Obwohl diese Verbindungen signifikante antithrombotische Wirkung aufweisen, ist es von Vorteil, ihre pharmakokinetischen Eigenschaften nach oraler oder parenteraler Applikation zu verbessern. Wünschenswert ist unter anderem die Beeinflussung folgender pharmakokinetischer Eigenschaften:

20

I. Die Verbesserung der Resorption aus dem Gastro-Intestinal-Trakt mit dem Ziel einer hohen Bioverfügbarkeit.

25 II. Die Minimierung der inter- und intraindividuellen Variabilität der Bioverfügbarkeit durch eine konstante Resorption.

30 III. Das Erreichen möglichst konstanter, therapeutisch relevanter Wirkspiegel über den Zeitverlauf. Im Hinblick auf die therapeutische Breite sind möglichst konstante Plasmakonzentrationen über den Zeitverlauf unabdingbar, da zu große Schwankungen zu unerwünschten Nebenwirkungen führen können. Bei zu hoher Plasmakonzentration des Wirkstoffs ist mit Blutungen zu rechnen, bei zu geringer Konzentration steigt das Risiko der Thrombusbildung.

35

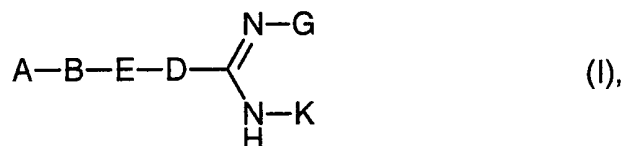
IV. Die Verlängerung der Wirkdauer des Wirkstoffes:
Unter Wirkstoff wird der pharmakologisch wirksame Stoff verstanden (drug) im Vergleich zu dem Stoff (prodrug), der metabolisch erst in den Wirkstoff umgewandelt werden muß.

40

Ein weiterer Vorteil der Prodrugs gegenüber den Drugs liegt darin, daß es zu keinen hohen lokalen Konzentrationen der Drugs außerhalb des Zielortes kommt. Außerdem werden bei weniger selektiven Drugs Nebenwirkungen minimiert, da z.B. im Gastrointestinal-Trakt keine weiteren Serinproteasen inhibiert werden, wenn
45 das Drug im wesentlichen erst nach oder bei der Gastrointestinal-Passage durch Metabolismus des Prodrugs entsteht.

Ziel dieser Erfindung ist die Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften der insbesondere in WO 98/06741 genannten Thrombininhibitoren durch geeignete Prodrugs.

5 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



10

worin A, B, D, E, G und K folgende Bedeutung besitzen:

- 15 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,
R¹OOC-CH(C₂H₅)-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆, HO₃S-(CH₂)₂₋₆-,
5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-, R²R³N-(CH₂)₂₋₆-,
R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, HO-(CH₂)₂₋₆-, R^{1a}S(O)C-CH₂-,
R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-,
20 wobei R² und R³ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl,
C₃₋₈-Cycloalkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- sind oder R²
und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

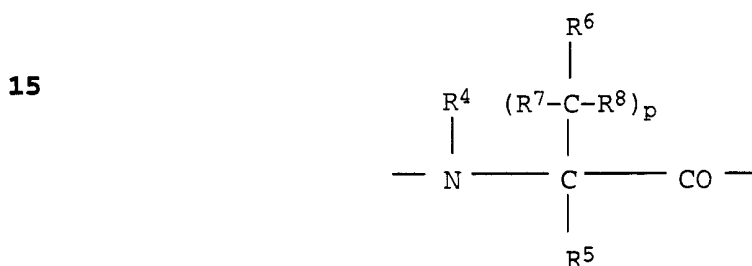
- 25 R¹: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicyclo-
alkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloal-
kyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidiny-, Aryl- oder Phe-
nyl-C₁-C₄-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste option-
30 al bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt
aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxy-
reste tragen können ist,
oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in
5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein
kann,
35 R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicyclo-
alkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloal-
kyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis
auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder
40 verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-,
NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

oder

45

R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-(CO)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b}
 C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-,
 C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cyclo-
 alkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden
 5 Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R²
 die oben angegebene Bedeutung besitzt,
 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl-
 darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben
 oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³
 10 zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

B



worin

p 0, 1,

25 R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-,
 Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei
 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cy-
 clohexyl-CH₂- sein kann,

30

R⁵ H-,

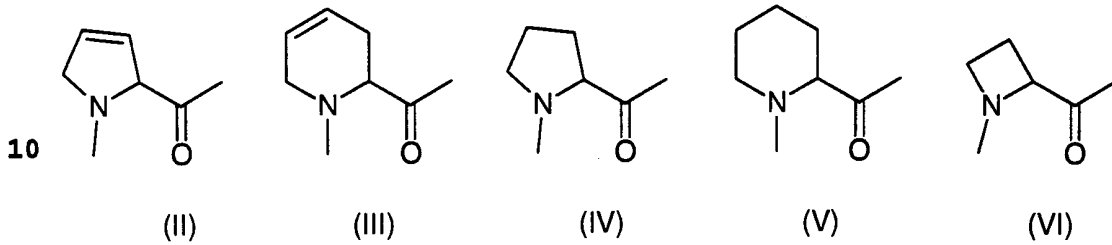
35 R⁶ H-, C₁₋₈-Alkyl-, C₇-C₁₂-Bicycloalkyl- oder C₁₀-Tricycloalkyl-,
 Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste
 der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- tragen
 kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier gleiche oder ver-
 schiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann oder wobei eine oder
 zwei C-C-Einfachbindungen im Ring durch eine C=C-Doppelbin-
 dung ersetzt sein können oder ein Phenylring ankondensiert
 40 sein kann,

45 R⁷ H-, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder
 verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-,
 F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier
 gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann,

R⁸ H-, CH₃-,

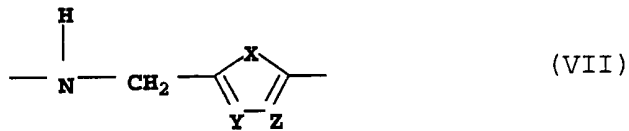
darstellen,

5 E



D

15



20 mit

X = S, O

Y = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃ und

Z = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃

25 oder X = S, O

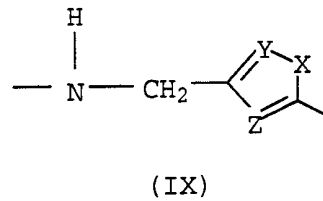
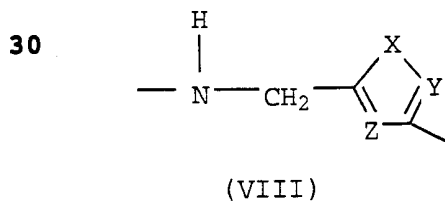
Y = N

Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

oder X = S, O

Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N,

oder D gleich



35

mit

X = S, O

Y = CH, C-CH₃ und C-CF₃

Z = CH, C-CH₃, C-Cl und C-CF₃

40

oder X = O

Y = N

Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

oder X = O, S

Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N

45

G : -H, -OH, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁸, -C(S)SR²⁰,
 worin

- 5** R¹⁸: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl oder
 -C₁₋₆-Alkylphenyl, welche optional bis zu drei C₁₋₄-Alkyl-,
 CF₃-, F-, Cl-, NO₂- oder C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können
- R¹⁹: -C₁₋₃-Alkyl, -Phenyl,
- 10** R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -CH₂CCl₃, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl,
 -C₃₋₈-Cycloalkyl, -Phenyl oder -C₁₋₃-Alkylphenyl, welche op-
 tional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt
 aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-
 oder C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können, -CH₂O-C(O)R^{10a},
 -CH(CH₃)O-C(O)R^{10a}, wobei R^{10a} -C₁₋₁₀-Alkyl, -Phenyl, Benzyl-,
 -C₃₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-Cyclohexyl sein kann, oder -
15 C(R^{10b})₂-CH₂-O-(O)C-R^{10c}, wobei die beiden Reste R^{10b} unabhän-
 gig voneinander H, CH₃ oder Ethyl sein können und
 R^{10c} -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl oder
 -C₁₋₄-Alkyl bedeutet
 darstellen,

- 20** K : H,
 oder G und K zusammen eine -C(O)O-, -C(O)S-, -C(S)S- oder
 -C(S)O- Gruppe bilden,

deren Konfigurationsisomere, Tautomere sowie deren Salze mit phy-
25 siologisch verträglichen Säuren,

wobei unter Beibehaltung der Bedeutungen von D folgendes gilt:

(i)

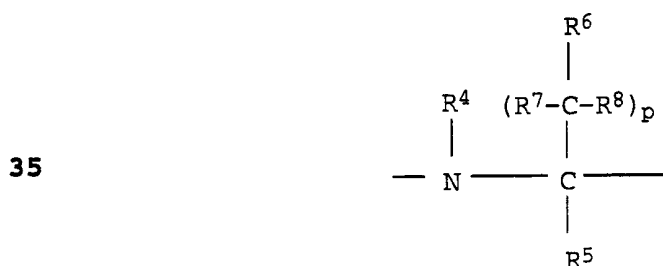
- 30** wenn E = II oder III sowie G und K = H sind, dann haben A und B
 folgende Bedeutungen:

- 35** A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,
 R¹OOC-CH(C₂H₅)-, R^{1a}S(O)C-CH₂-, R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-,
 R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-,
 HO₃S-(CH₂)₂₋₆-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-,
 R²R³N-(CH₂)₂₋₆-, R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, wobei R² und
40 R³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl
 sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

- 5** R^1 : C₇-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q- (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, wobei alle genannten Reste optional bis zu vier C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R^1 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl- oder Aryl- substituiert sein kann,
- 10** R^{1a} : H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q- (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei C₁-C₄-Alkyl-,
- 15** CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder
- R^1 : R^{1b} -C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b} -C(O)NR₂-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-,
- 20** Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind, und R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt,
- 25** R^2 OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R^2R^3 N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R^2R^3 N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, wobei R^2 und R^3 dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R^1 R^2R^3 N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R^2 und R^3 zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

30 B



40 worin

p 0, 1,

R^4 H-, R^9 OOC- mit R^9 = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R^{10} C(O)-O-CH₂-, R^{10} C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei R^{10} C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

45

und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 dasselbe wie oben bedeuten;

(ii)

wenn E = II oder III sowie G und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen

5

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$,
 $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

worin

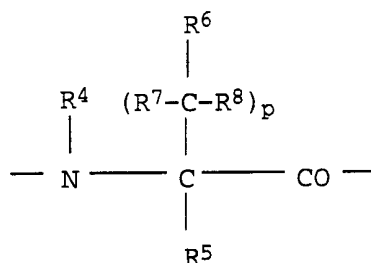
10

R^1 : H-, C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Phenyl- C_1-C_4 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C_1-C_4 -Alkyl-, CF_3- , F-, Cl-, NO_2- , HO- oder C_1-C_4 -Alkoxyreste tragen können, ist,

15

B

20



25 worin

p 0,1,

R^4 R^9OOC- mit $R^9 = C_7-16$ -Alkyl-, $R^{10}C(O)-O-CH_2-$,
 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, wobei R^{10} C_1-C_4 -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-,
 C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Cyclohexyl- CH_2- sein kann,

30 und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 dasselbe wie oben bedeuten;

(iii)

wenn E = II oder III sowie G = -OH, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-C(O)OR^{20}$,
 35 $-SR^{18}$, $-C(S)SR^{20}$, wobei R^{18} , R^{19} und R^{20} dasselbe bedeuten wie oben,
 und K = H darstellen oder G und K zusammen eine $-C(O)O-$, $-C(O)S-$,
 $-C(S)S-$ oder $-C(S)O-$ Gruppe bilden, dann haben A und B folgende
 Bedeutungen:

40 A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, C_{1-4} -Alkyl- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$, $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$,
 5-Tetrazolyl- $(CH_2)_{1-6}-$, C_{1-4} -Alkyl- $O-(CH_2)_{2-6}-$, $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$,
 $R^2S-(CH_2)_{2-6}-$, $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$, $HO-(CH_2)_{2-6}-$, $R^{1a}S(O)C-CH_2-$,
 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$, $R^2R^3N(O)C-CH_2-$, $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$,
 45 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander H,

C₁-C₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

5

R¹: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

10

15

R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

20

oder

25 R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR₂-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben angegebene Bedeutung besitzt,

30 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

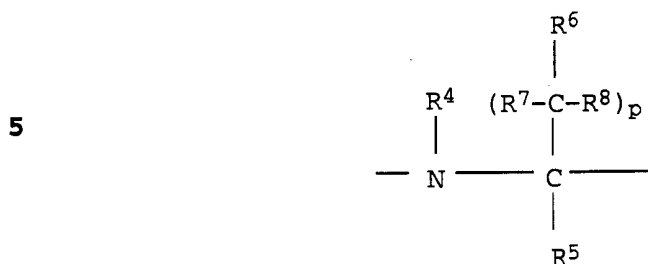
35

40

45

10

B



10

worin

p 0, 1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

15 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

20 (iv)

wenn E = IV, V oder VI sowie G = H oder OH und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen:

25 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-, R¹OOC-CH(C₂H₅)-, R^{1a}S(O)C-CH₂-, R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-, wobei R² und R³ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

30

worin

35 R¹: C₇-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

40

45

R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C[-O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis
 5 verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

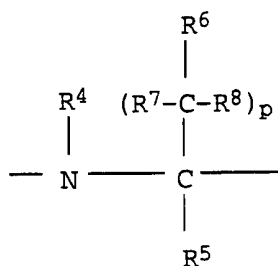
oder

10 R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden
 15 Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben genannte Bedeutung besitzt,
 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben
 oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

20

B

25



30

worin

p 0, 1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

35 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

40

45

(v)

wenn E = IV, V oder VI sowie G = H oder OH und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen:

5

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

worin

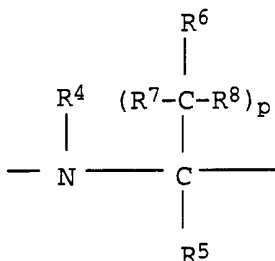
10

R^1 : H-, C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Phenyl- C_1-C_4 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei C_1-C_4 -Alkyl-, CF_3- , F-, Cl-, NO_2- , HO- oder C_1-C_4 -Alkoxyreste tragen können, ist

15

B

20



25

worin

p 0,1,

R^4 R^9OOC- mit $R^9 = C_{7-16}$ -Alkyl-, $R^{10}C(O)-O-CH_2-$,
 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, wobei R^{10} C_1-C_4 -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-,

30

C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Cyclohexyl- CH_2- sein kann,

darstellen und

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 dasselbe wie oben bedeuten;

(vi)

35

wenn E = IV, V oder VI sowie G = $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-C(O)OR^{20}$,
 $-SR^{18}$, $-C(S)SR^{20}$, wobei R^{18} , R^{19} und R^{20} dasselbe bedeuten wie oben,
und K = H darstellen oder G und K zusammen eine $-C(O)O-$, $-C(O)S-$,
 $-C(S)S-$ oder $-C(S)O-$ Gruppe bilden, dann haben A und B folgende

40 Bedeutungen:

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, $HO-CH_2-CH_2-$, $R^{1a}S(O)C-CH_2-$, $R^{1a}O(S)C-CH_2-$,
 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$, $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$, $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, wobei R^2 und
45 R^3 unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl
sind oder R^2 und R^3 zusammen eine C_{4-6} -Alkylenkette bilden,

worin

5 R^1 : H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R^1 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

15 R^{1a} : H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

20 oder

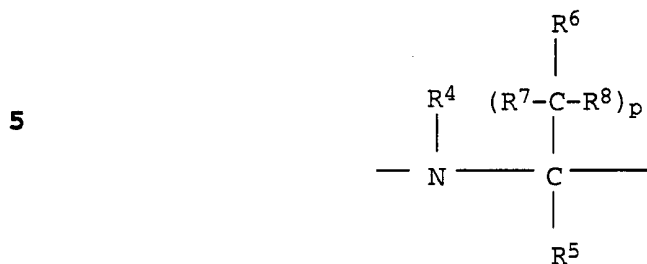
R^1 : R^{1b} -C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b} -C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R^2 die oben genannte Bedeutung besitzt, R^2 OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R^2R^3 N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R^2R^3 N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R^2 und R^3 dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R^1 R^2R^3 N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R^2 und R^3 zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

35

40

45

B



10

worin

p 0,1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

15 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Die durch B dargestellten Aminosäurederivate sind vorzugsweise (D)-konfiguriert, die durch E dargestellten Aminosäurederivate (L)-konfiguriert.

25

Bei den vorher genannten Verbindungen handelt es sich um drei Gruppen von Substanzen:

- 30 - Die erste Gruppe umfaßt Prodrugs von Thrombininhibitoren (z.B. G gleich -OH, -OR¹⁸, -COOR²⁰ ect.) die als Substanz nur eine vernachlässigbare antithrombotische Wirkung aufweisen, welche aber im Organismus in die entsprechende Wirksubstanz überführt werden (G gleich H). Dies sind Verbindungen aus den Gruppen (iii) und (vi), teilweise auch aus den Gruppen (iv)
- 35 und (v). Der Vorteil der Prodrugs liegt in deren verbessertem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhalten im Organismus.
- 40 - Die zweite Gruppe umfaßt Prodrugs von Thrombininhibitoren, welche als Prodrug bereits eine thrombininhibitorische Wirkung aufweisen (z.B. A gleich R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-R⁴OOC-CH(CH₃)- etc. in Kombination mit G gleich -H). Die im Organismus gebildete Wirksubstanz (Drug; A gleich HOOC-CH₂-, HOOC-CH₂-CH₂-, HOOC-CH(CH₃)- etc., G gleich -H) zeigt ebenfalls thrombininhibitorische Wirkung. Dies sind teilweise
- 45 Verbindungen aus den Gruppen (i), (ii), (iv) und (v). Der Vorteil dieser Prodrugs liegt in deren verbessertem pharmako-

15

kinetischen und pharmakodynamischen Verhalten im Organismus. Bei Verbindungen mit G gleich $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{COOR}^{20}$ ect. und gleichzeitig A gleich $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ etc. handelt es sich um Doppelprodrugs, die im Organismus durch Umwandlung beider Prodrug-Gruppen in das entsprechende Drug (G gleich $-\text{H}$, A gleich $\text{HOOC}-\text{CH}_2-$ etc.) überführt werden.

- 5
- 10 - Die dritte Gruppe umfaßt Thrombininhibitoren, welche per se ihre antithrombotische Wirkung entfalten (z.B. A gleich $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, 5-Tetrazolyl- $(\text{CH}_2)_{1-6}-$, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{R}^2\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$ in Kombination mit G gleich $-\text{H}$). Solche Substanzen sind in Gruppe (i) enthalten.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A, B, D, E, G und K folgende Bedeutung besitzen:

- A: $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1\text{OOC}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $\text{R}^1\text{OOC}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 20 $\text{R}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{R}^{1a}\text{O}(\text{S})\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$,
 $\text{R}^2\text{N}(\text{OH})-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-SO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{HO}_3\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$,
 5-Tetrazolyl- $(\text{CH}_2)_{1-6}-$, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-O}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$,
 $\text{R}^2\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{NSO}_2-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander H, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ sind oder R^2
 25 und R^3 zusammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

worin

- R^1 : H-, $\text{C}_1\text{-C}_{16}\text{-Alkyl-}$, $\text{H}_3\text{C}-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_q$ ($q = .1-4$), $\text{C}_7\text{-C}_{12}\text{-Bicycloalkyl-}$,
 30 $\text{C}_{10}\text{-Tricycloalkyl-}$, $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl-}$, $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Pyranyl-, Piperidinyl-, Aryl- oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH_3- , CF_3- , F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können,
 35 ist, oder R^1 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl substituiert sein kann,

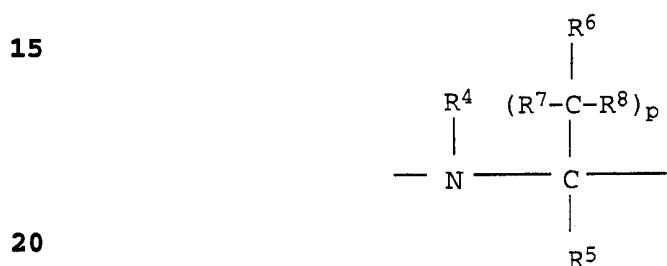
- R^{1a} : H-, $\text{C}_1\text{-C}_{16}\text{-Alkyl-}$, $\text{C}_7\text{-C}_{12}\text{-Bicycloalkyl-}$, $\text{C}_{10}\text{-Tricycloalkyl-}$,
 40 $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl-}$, $\text{C}_5\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl-C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, Aryl- oder Phenyl- $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl-}$, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH_3- , CF_3- , F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können,
 ist,

45

oder

- R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b}
 C₁-C₄-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-,
 5 C₁-C₄-Alkyloxy-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₅-C₈-Cyclo-
 alkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- sein kann, die beiden
 Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R²
 die oben angegebene Bedeutung besitzt,
 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl-
 10 darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben
 oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zu-
 sammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

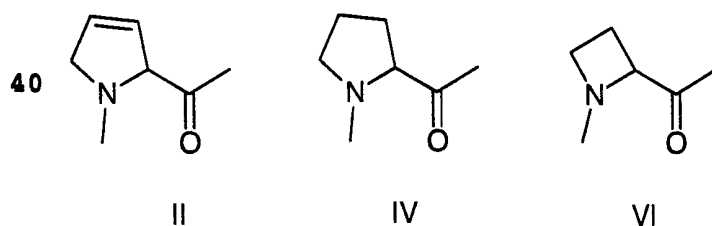
B



worin

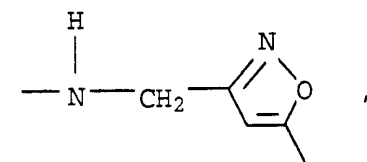
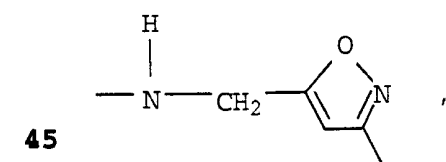
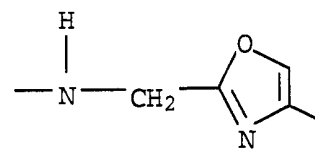
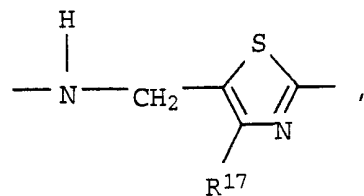
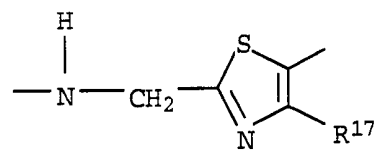
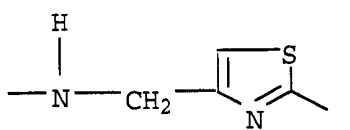
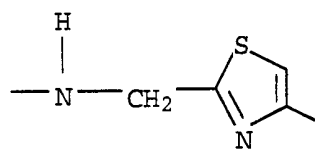
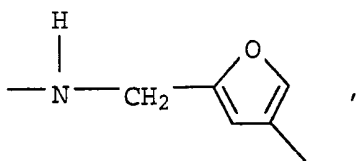
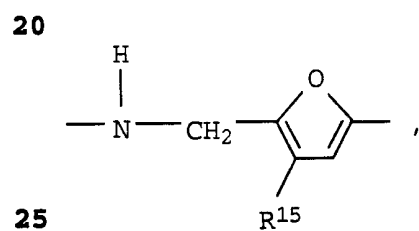
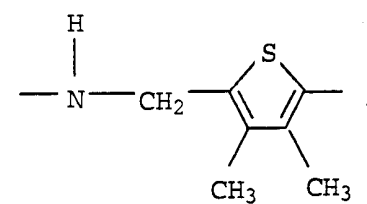
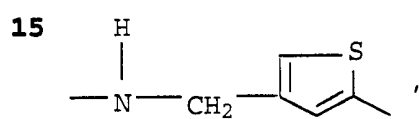
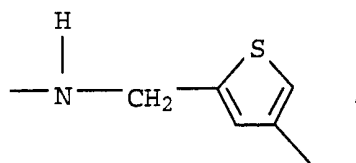
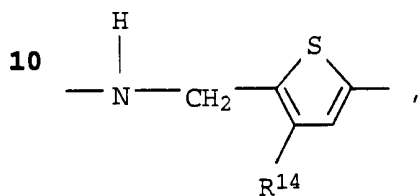
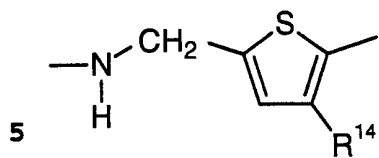
- p 0,1,
 25 R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-,
 R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-,
 Phenyl-, Benzyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein
 kann,
 R⁵ H-,
 30 R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier Methylreste
 tragen kann, Bicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[2.2.1]heptyl-,
 Norbornyl-, Adamantyl-, Indanyl-, Decalinyll-,
 R⁷ H,
 R⁸ H,
 35 darstellen

E



45

D



worin

R¹⁴: H, CH₃, Cl

R¹⁵: H, CF₃,

R¹⁷: H, CH₃, CF₃

5 darstellen,

G : H, -OH, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -C(O)OR²⁰,

worin

10 R¹⁸: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -C₁₋₃-Alkylphenyl, welches optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, oder Methoxyreste tragen kann,

R¹⁹: -C₁₋₃-Alkyl,

15 R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -CH₂CCl₃, -C₁₋₃-Alkyl-C₅₋₈-cycloalkyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl, -Phenyl oder -C₁₋₃-Alkylphenyl, welche optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, -CH₂O-C(O)R^{10a}, -CH(CH₃)O-C(O)R^{10a}, wobei R^{10a} -C₁₋₈-Alkyl, -Phenyl, -Benzyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-Cyclohexyl sein kann, oder -C(R^{10b})₂-CH₂-O-(O)CR^{10c}, wobei die Reste R^{10b} unabhängig voneinander H oder CH₃ sein können
20 und R^{10c} -C₁₋₃-Alkyl-C₅₋₈-cycloalkyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl oder -C₁₋₄-Alkyl bedeutet,

darstellen oder

K = H oder G und K zusammen eine-C(O)O- oder -C(O)S- Gruppe bilden.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A, B, D, E, G und K folgende Bedeutung besitzen:

30 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-, R²R³N-(CH₂)₂₋₆-, R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, wobei R² und R³ unabhängig voneinander H oder C₁₋₄-Alkyl sind,

35 worin

40 R¹: H-, C₁₋₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₁₀-Tricycloalkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁₋₃-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

45

oder

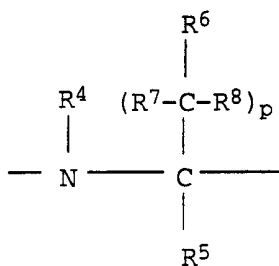
19

R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₅-C₈-Cycloalkyloxy- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H oder CH₃ sind,

5 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

10 B

15



20 worin

p 0, 1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁₋₁₆-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl- sein kann,

25 R⁵ H-,

R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Bicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Norbornyl-, Adamantyl-, Indanyl-, Decalinylnyl-,

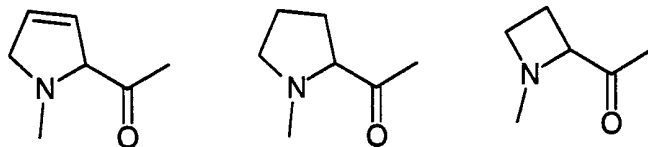
R⁷ H,

30 R⁸ H,

darstellen

E

35



40

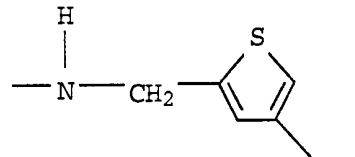
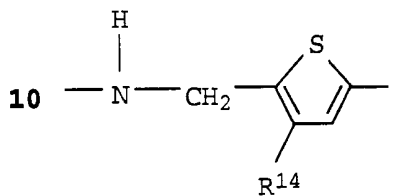
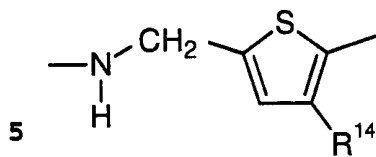
II

IV

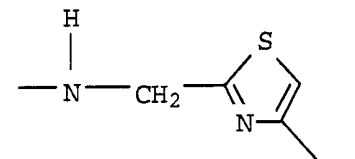
VI

45

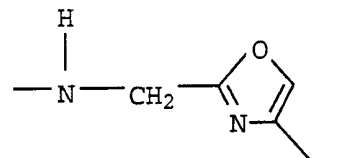
D



15



20



25 worin

R¹⁴: H, CH₃, Cl
darstellen,

G: H, -OH, -OR¹⁸, -C(O)OR²⁰, ,

30 worin

R¹⁸: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -C₁₋₃-Alkylphenyl, welches optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, oder Methoxyreste tragen kann

35

R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₅₋₈-cycloalkyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl oder -C₁₋₃-Alkylphenyl, welche optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, -CH₂O-C(O)R^{10a}, -CH(CH₃)O-C(O)R^{10a}, wobei R^{10a} -C₁₋₄-Alkyl, -Benzyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-Cyclohexyl sein kann,

darstellen,

40 K = H ist

oder G und K zusammen eine-C(O)O- oder -C(O)S- Gruppe bilden.

45

21

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei A, B, D, E, G und K folgende Bedeutungen besitzen

- 5 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,
 C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₄-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₃-, C₁₋₄-Al-
 kyl-O-(CH₂)₂₋₄-, H₂N-(CH₂)₂₋₃-, CH₃-NH-(CH₂)₂₋₃-,
 (CH₃)₂N-(CH₂)₂₋₃-, H₂NSO₂-(CH₂)₂₋₄-, CH₃-NHSO₂-(CH₂)₂₋₄-,

worin

10

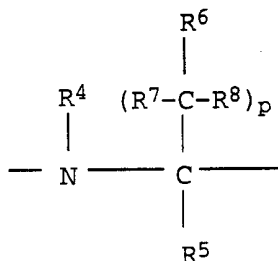
- R¹: H-, C₁-C₈-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloal-
 kyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optio-
 15 nal bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt
 aus CH₃-, CF₃-, F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, ist,
 oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in
 5-Position durch C₁-C₃-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

oder

- 20 R¹: R^{1b}-C(O)O-CH₂-, R^{1b}-C(O)O-CH(CH₃)-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-,
 C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy- oder C₅-C₈-Cycloalkyloxy-
 sein kann

B

25



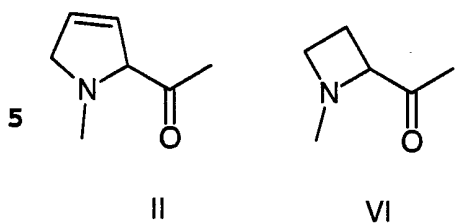
30

worin

- p 0,1,
 35 R⁴ H-,
 R⁵ H-,
 R⁶ Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,
 R⁷ H,
 R⁸ H,
 40 darstellen

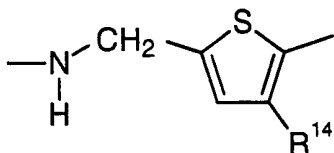
45

E

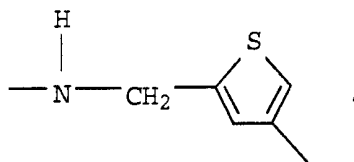
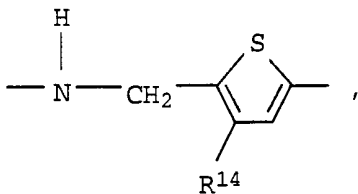


D

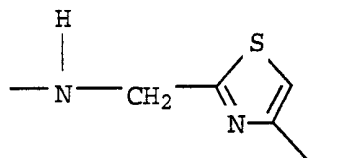
10



15



25



worin

R¹⁴: H, CH₃, Cl

darstellen,

30

G: -OH, -C(O)OR²⁰,

worin

R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₅₋₈-cycloalkyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl,

darstellen,

35

K = H ist.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A, B, D, E, G und K folgende Bedeutung besitzen:

40

A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,

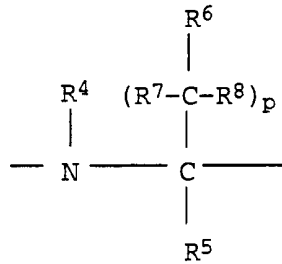
45

worin

R¹: C₁-C₈-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-CH₂-Alkyl-,
 wobei alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder
 5 verschiedene Reste ausgewählt aus CH₃- oder Methoxyreste tra-
 gen können, ist,

B

10



15

worin

p 0, 1,

R⁴ H-,

20 R⁵ H-,

R⁶ Cyclohexyl,

R⁷ H,

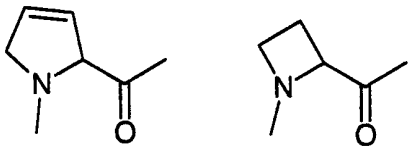
R⁸ H,

darstellen

25

E

30

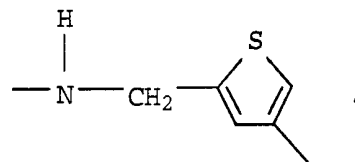
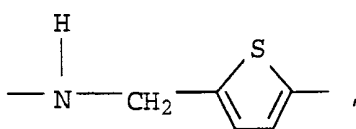


II

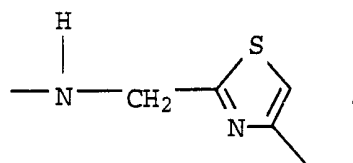
VI

D

35



40



45

darstellen,

G: -OH,

darstellen,

K = H ist.

Folgende Substanzen sind ganz besonders bevorzugt:

5	1.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	2.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	3.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
10	4.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	5.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	6.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	7.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
15	8.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	9.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	10.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	11.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	12.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
20	13.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	14.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	15.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	16.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
25	17.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	18.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	19.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	20.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
30	21.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	22.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	23.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	24.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
35	25.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	26.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	27.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	28.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	29.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
40	30.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	31.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	32.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	33.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
45	34.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	35.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	36.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

	37.	neoPentOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	38.	nHexOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	39.	cHex-OC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
5	40.	nHeptOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	41.	nOctOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	42.	cOctOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	43.	BnOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
10	44.	AdaOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	45.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	46.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	47.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Dep-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
	48.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OH)]-thioph
15	49.	AdaOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (H)]-thioph
	50.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (H)]-thioph
	51.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (H)]-thioph
	52.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (H)]-thioph
20	53.	CH ₃ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OMe)]-thioph
	54.	CH ₃ OOC-CH ₂ - (D) -Cha-Dep-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OMe)]-thioph
	55.	EtOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OMe)]-thioph
	56.	nPrOOC-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am- (OMe)]-thioph
25	57.	CH ₃ OOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	58.	nPrOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	59.	iPrOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	60.	nBuOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	61.	nBuOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Dep-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
30	62.	iBuOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	63.	nPentOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	64.	iPentOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	65.	neoPentOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
35	66.	nHeptOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	67.	nOctOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	68.	nOctOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Dep-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	69.	cOctOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
40	70.	BnOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	71.	AdaOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	72.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	73.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
	74.	CH ₃ - (CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (OH)]-thioph
45	75.	AdaOOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (H)]-thioph
	76.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am- (H)]-thioph

	77.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	78.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	79.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OMe)]-thioph
5	80.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OMe)]-thioph
	81.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	82.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	83.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
10	84.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	85.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	86.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	87.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	88.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
15	89.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	90.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	91.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	92.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
20	93.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	94.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	95.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	96.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
25	97.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	98.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	99.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	100.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
30	101.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	102.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	103.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	104.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	105.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
35	106.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	107.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	108.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	109.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
40	110.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	111.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	112.	iPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	113.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
45	114.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	115.	tBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	116.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz

	117.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	118.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	119.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
5	120.	neoPentOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	121.	nHexOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	122.	cHex-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	123.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
10	124.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	125.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	126.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	127.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	128.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
15	129.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	130.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	131.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	132.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
20	133.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	134.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	135.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	136.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
25	137.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	138.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	139.	iBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	140.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	141.	nPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
30	142.	iPentOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	143.	nHeptOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	144.	nOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	145.	cOctOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
35	146.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	147.	BnOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	148.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	149.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
40	150.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	151.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
	152.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
	153.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
45	154.	nBuOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OMe)]-thiaz
	155.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ ^c Hex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz

	156.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	157.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Hex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
5	158.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ ^c Hex)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	159.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	160.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Hex)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	161.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ CH ₂ ^c Hex)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
10	162.	HOOC-CH ₂ -N-(CO ₂ ^c Oct)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	163.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
	164.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
	165.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
15	166.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Dep-NH-CH ₂ -2-[5-am-(OH)]-thiaz
	167.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
	168.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
	169.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-3-Me-[2-am-(OH)]-thioph
	170.	CH ₃ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
20	171.	EtOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
	172.	nPrOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-4-Me-[3-am-(OH)]-thioph
	173.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	174.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
25	175.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	176.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	177.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	178.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
30	179.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(H)]-thioph
	180.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	181.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	182.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	183.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
35	184.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	185.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	186.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(H)]-thioph
	187.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
40	188.	AdaOOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	189.	cHex-CH ₂ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	190.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	191.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
45	192.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	193.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₅ OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(H)]-thiaz
	194.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

	195.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	196.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	197.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
5	198.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	199.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	200.	cHex-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	201.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	202.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
10	203.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	204.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	205.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	206.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	207.	cHex-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
15	208.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	209.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	210.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Chg-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	211.	cPent-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	212.	cPent-CH ₂ -OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
20	213.	cHex-OOC-CH ₂ -(D)-Cha-Pro-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	214.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	215.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	216.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	217.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
25	218.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	219.	cHN ₄ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	220.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	221.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	222.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
30	223.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	224.	HONH-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	225.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	226.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	227.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
35	228.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	229.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	230.	cHex-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	231.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	232.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
40	233.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	234.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	235.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	236.	iPr-N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
45	237.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	238.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	239.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph

	240.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	241.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	242.	CH ₃ -N(OH)-OC-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
5	243.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	244.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	245.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	246.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	247.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
10	248.	NH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	249.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	250.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	251.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	252.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
15	253.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	254.	c(CH ₂) ₅ N-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	255.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	256.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	257.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
20	258.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	259.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	260.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	261.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	262.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
25	263.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	264.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	265.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	266.	N-Me-4-Pip-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	267.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
30	268.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	269.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	270.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	271.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	272.	NH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
35	273.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	274.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	275.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	276.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	277.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
40	278.	(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	279.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	280.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	281.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
45	282.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	283.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	284.	CH ₃ -NH-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph

	285.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	286.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	287.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
5	288.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	289.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	290.	CH ₃ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	291.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	292.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
10	293.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	294.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	295.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	296.	CH ₃ -O-CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	297.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
15	298.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	299.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	300.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	301.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	302.	CH ₃ -NH-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
20	303.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	304.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	305.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	306.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	307.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
25	308.	H ₂ N-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	309.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	310.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
30	311.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	312.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	313.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
35	314.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
	315.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
	316.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2-[4-am-(OH)]-thiaz
40	317.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	318.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[2-am-(OH)]-thioph
	319.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph
45	320.	(CH ₃) ₃ C-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ -(D)-Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5-[3-am-(OH)]-thioph

	321.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
	322.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
5	323.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	324.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	325.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
10	326.	cHex-O-CO ₂ -CH ₂ -O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
	327.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
	328.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
15	329.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	330.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
20	331.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
	332.	cHex-O-CO ₂ -CH(CH ₃)-O ₂ C-CH ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
	333.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
	334.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
25	335.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	336.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	337.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
	338.	cHex-OCO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
30	339.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
	340.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -2- [4-am-(OH)]-thiaz
	341.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
	342.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [2-am-(OH)]-thioph
35	343.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Cha-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph
	344.	C ₂ H ₅ -O-CO-C(CH ₃) ₂ - (D) -Chg-Pyr-NH-CH ₂ -5- [3-am-(OH)]-thioph

Abkürzungsliste:

40	Adaala:	Adamantylalanin
	Adagly:	Adamantylglycin
	AIBN:	Azobisisobutyronitril
	Ac:	Acetyl
	Ala:	Alanin
45	am:	Amidino
	Asp:	Asparaginsäure
	Aze:	Azetidincarbonsäure

Bn:	Benzyl
Boc:	tert. Butyloxycarbonyl
Bu:	Butyl
c-pent:	Cyclopentyl
5 Cbz:	Benzyloxycarbonyl
c(CH ₂) ₅ N-:	N-Piperidinyll
Cha:	Cyclohexylalanin
Chea:	Cycloheptylalanin
Cheg:	Cycloheptylglycin
10 cHN ₄ C-:	Tetrazolyl- (3-Tetrazolyl- bzw. 5-Tetrazolyl)
Chg:	Cyclohexylglycin
Cog:	Cyclooctylglycin
Cpa:	Cyclopentylalanin
Cpg:	Cyclopentylglycin
15 DC:	Dünnschichtchromatographie
DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
Dch:	Dicyclohexylalanin
Dcha:	Dicyclohexylamin
DCM:	Dichlormethan
20 Dep:	4,5-Dehydropipecolinsäure
DMF:	Dimethylformamid
DIPEA:	Diisopropylethylamin
Dpa:	Diphenylalanin
Et:	Ethyl
25 Eq:	Äquivalente
Gly:	Glycin
fur:	Furan
ham:	Hydroxyamidino
HOSucc:	Hydroxysuccinimid
30 HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
iPr:	iso-Propyl
Lsg:	Lösung
Me:	Methyl
MPLC:	Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
35 MTBE:	Methyl-tert.-butyl-ether
NBS:	N-Bromsuccinimid
N-Me-4-Pip-OH:	N-Methyl-4-Piperidinyllalkohol
Nog:	Norbornylglycin
Oxaz:	Oxazol
40 Ph:	Phenyl
Phe:	Phenylalanin
Pic:	Pipecolinsäure
PPA:	Propylphosphonsäureanhydrid
Pro:	Prolin
45 Py:	Pyridin
Pyr:	3,4-Dehydroprolin
pyraz:	Pyrazol

pyrr:	Pyrrol
RT:	Raumtemperatur
RP-18	Reversed Phase C-18
t:	tertiär
5 tBu:	tertiär-Butyl
tert:	tertiär
TBAB:	Tetrabutylammoniumbromid
TEA:	Triethylamin
TFA:	Trifluoressigsäure
10 TFAA:	Trifluoressigsäureanhydrid
thiaz:	Thiazol
thioph:	Thiophen
TOTU:	O-(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino-]- N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
15 Z:	Benzyloxycarbonyl
ⁿ Pent:	n-Pentyl
neoPent:	neo-Pentyl (2,2-Dimethyl-1-propyl)
nHex:	n-Hexyl
cHex:	Cyclohexyl
20 nOct:	n-Octyl
O-p-Me-Bn:	p-Methyl-benzyloxy-
MeO-tetraethoxy:	Tetraethylenglycol-ylmonomethylether

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen

25 Substituenten folgende Definitionen:

Der Term "Cycloalkyl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten beinhaltet gesättigte, cyclische Kohlenwasserstoff-

30 gruppen, die die angegebene Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten und worin bis zu zwei CH₂-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können. C₃₋₈-Cycloalkyl bezieht sich auf gesättigte alicyclische Ringe mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Cyclohexylmethylen, Cycloheptyl oder Cyclooctyl,

35 Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin. Gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe ohne Heteroatome sind bevorzugt.

Der Term "Alkyl" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-

40 Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und worin bis zu fünf CH₂-Gruppen durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sein können. Dabei sind die Heteroatome mindestens durch zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B. Methyl, Ethyl,

45 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 1-But-2-enyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl, 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl,

4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl. C₁₋₈-Alkyl bedeutet zusätzlich zu den für C₁₋₄-Alkyl angegebenen Resten z.B. C₁₋₆-Alkyl, Heptyl, 2-(2-Methoxyethoxy)-ethyl oder Octyl. Bevorzugt sind lineare oder verzweigte gesättigte Alkylreste ohne Heteroatome.

5

Der Term "Alkoxy" für sich oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal der jeweils angegebenen Länge, das gesättigt oder ungesättigt sein kann und über ein Sauerstoffatom an die jeweilige

10 Stammverbindung gebunden ist. So bedeutet C₁₋₄-Alkoxy z.B. Methoxy, Ethoxy, 1-Propoxy, 2-Propoxy, 2-Methyl-2-propoxy, 2-Methyl-1-propoxy, 1-Butoxy, 2-Butoxy.

Der Term "Aryl" für sich oder als Teil eines anderen

15 Substituenten beinhaltet mono, bi- oder tricyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Phenyl, Naphthyl, Tetralinyl, Indenyl, Fluorenyl, Indanyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, 25 Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

Die neuen Verbindungen der Formel I lassen sich bei folgenden Indikationen einsetzen:

30

- Krankheiten, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Thrombin beruht,

35

- Krankheiten, deren Pathomechanismus auf der thrombinabhängigen Aktivierung von Rezeptoren und Signaltransduktionen beruht,

40

- Krankheiten, die mit Stimulation [z.B. durch PAI-1, PDGF (platelet derived growth factor), P-Selectin, ICAM-1, Tissue Factor] oder Inhibition (z.B. NO-Synthese in Glattmuskelzellen) von Genexpressionen in Körperzellen einhergehen,

- Krankheiten, die auf der mitogenen Wirkung von Thrombin beruhen,

45

- Krankheiten, die auf einer thrombinabhängigen Kontraktilitäts- und Permeabilitätsveränderung von Epithelzellen (z.B. Gefäßendothelzellen) beruhen,
- 5** - thrombinabhängige, thromboembolische Ereignisse wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myocard- oder Cerebralinfarkt, Vorhofflimmern, Bypassverschluß,
- disseminierte intravasale Koagulation (DIC),
- 10**
- Reokklusion und zur Verkürzung der Reperfusionszeit bei Komedikation mit Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC, Plasminogenaktivatoren aus den Speicheldrüsen von Tieren sowie die rekombinanten und mutierten
- 15** Formen all dieser Substanzen,
- das Auftreten von früher Reokklusion und später Restenosierung nach PTCA,
- die thrombinabhängige Proliferation von Glattmuskelzellen,
- 20**
- die Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer),
- das Tumorwachstum sowie gegen die Adhäsion und Metastasierung
- 25** von Tumorzellen.

Insbesondere lassen sich die neuen Verbindungen zur Therapie und Prophylaxe von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen wie tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien, Myocard- oder Cerebralinfarkten und instabiler Angina, weiterhin zur Therapie der Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) einsetzen. Weiter eignen sie sich zur Kombinationstherapie mit Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC und anderen Plasminogenaktivatoren zur Verkürzung der Reperfusionszeit und

35 Verlängerung der Reokklusionszeit.

Weitere bevorzugte Anwendungsgebiete sind die Verhinderung thrombinabhängiger früher Reokklusion und später Restenosierung nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie, die Verhinderung thrombininduzierter Proliferation glatter Muskelzellen, die Verhinderung der Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer), die Tumorbekämpfung und die Verhinderung von Mechanismen, die zu Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen führen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

5 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Slow-release-Form gegeben werden.

10

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Lösungen, oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise herge-

15 stellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen

20 verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

25 Experimenteller Teil

Pharmakologische Tests

Die Resorptionsrate von oral verabreichten Medikamenten aus dem **30** Gastro-Intestinal-Trakt (GIT) ist ein wesentlicher Faktor im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit des Medikamentes. Voraussetzung für eine hohe Bioverfügbarkeit ist eine gute Resorptionsrate.

Zum Studium der intestinalen Absorption stehen mehrere in vitro- **35** Modelle zur Verfügung. So werden die humanen Colon-Adenokarzinom-Zelllinien HT-29, Caco-2 und T84 routinemäßig eingesetzt, um verschiedene intestinale Transportprozesse zu untersuchen (Madara et al., *Am. J. Physiol.* **1988**, 254: G416-G423; K. L. Audus et al., *Pharm. Res.* **1990**, 7, 435-451). Auch die IEC-18- Zelllinie zeigt **40** sich als geeignetes Modell zur Untersuchung der Permeabilität hydrophiler Substanzen durch die intestinale Membran (Ma et al., *J. Lab. Clin. Med.* **1992**; Duizer et al., *J. Contr. Rel.* **1997**).

Für die Transportexperimente (Materialien, Methoden :s. R.T. Bor- **45** chardt, P.L. Smith, G. Wilson, *Models for Assessing Drug Absorption and Metabolism*, 1. Auflage, Plenum Press New York und London, **1996**, Kapitel 2) werden die Zellen für 17-24 Tage auf Trans-

well Polycarbonat-Membranen kultiviert. Die Versuchskammer ist so angeordnet, daß die Membran das apikale vom basolateralen Kompartiment trennt. Der Transport der Testsubstanzen von der apikalen Seite durch die Zellschicht hindurch auf die basolaterale Seite kann in Abhängigkeit vom pH-Gradienten gemessen werden, z.B. apikal (pH 6,0) → basolateral (pH 8,0)

Nach Inkubation der Zellen mit der Testsubstanz werden nach einem definierten Zeitintervall (z. B. 24h) Proben von apikaler und basolateraler Seite entnommen. Der Gehalt an eingesetzter Testsubstanz und eventueller Metabolite in jedem der beiden Kompartimente wird durch HPLC (Vergleich von Retentionszeiten)-sowie HPLC-MS (Aufklärung von Metaboliten)-Analytik bestimmt. Die Transportrate wird errechnet.

Anhand der Werte, die diese Tests ergeben, ist es möglich, die Testsubstanzen in folgende Kategorien einzuteilen:

+++ : sehr guter Transport
 ++ : guter Transport
 + : mäßiger Transport

In der nachstehenden Tabelle ist für ausgewählte Beispiele die Einteilung in die genannten Kategorien vorgenommen worden:

	Bsp.-Nr.	Transport
	2	+
	10	+
	11	+++
30	21	++
	25	++
	29	++
	33	+++

Pharmakokinetik und Gerinnungsparameter in Ratten

Die Testsubstanzen werden unmittelbar vor der Verabreichung an wache Sprague Dawley Ratten in isotonischer Salzlösung gelöst. Die Applikationsvolumina betragen 1 ml/kg für die intravenöse Bolus-Injektion in die Schwanzvene und 10 ml/kg für die orale Verabreichung, die per Schlundsonde erfolgt. Blutabnahmen erfolgen wenn nicht anders erwähnt 1 h nach oraler Applikation von 21,5 mg·kg⁻¹ oder intravenöser Applikation von 1,0 mg·kg⁻¹ der Testsubstanz oder des entsprechenden Vehikels (Kontrolle). Fünf Minuten vor Blutabnahme werden die Tiere durch i.p. Applikation von 25 %iger Urethanlösung (Dosis 1 g·kg⁻¹ i.p.) in physiologischer Kochsalzlösung narkotisiert. Die A. carotis wird präpariert und katheterisiert Blutproben (2 ml) in Citrat-Röhrchen (1,5 Teile

Citrat plus 8,5 Teile Blut) genommen. Direkt nach der Probennahme wird die Ecarinzeit (ECT = ecarin clotting time) im Vollblut bestimmt. Nach der Präparation des Plasmas durch Zentrifugation werden die Plasma-Thrombinzeit und die aktivierte partielle

- 5 Thromboplastinzeit (APTT = activated partial thromboplastin time) mit Hilfe eines Koagulometers bestimmt.

Gerinnungs-Parameter:

- 10 Ecarinzeit (ECT = ecarin clotting time): 100 µl Citratblut werden für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender & Hobein, München, BRD). Nach der Zugabe von 100 µl vorgewärmtem (37°C) Ecarin-Reagenz (Pentapharm) wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

15

Aktivierte Thromboplastinzeit (APTT = activated thromboplastin time): 50 µl Citratplasma und 50 µl des PTT-Reagenzes (Pathrombin, Behring) werden gemischt und für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender & Hobein, München, BRD).

- 20 Nach der Zugabe von 50 µl vorgewärmtem (37°C) Calciumchlorid wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

Thrombinzeit (TT): 100 µl citratbehandeltes Plasma wird für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender

- 25 & Hobein, München, BRD). Nach der Zugabe von 100 µl vorgewärmtem (37°C) Thrombin-Reagenz (Boehringer Mannheim) wurde die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

Pharmakokinetik und Gerinnungsparameter in Hunden

30

Die Testsubstanzen werden unmittelbar vor der Verabreichung an wache Mischlingshunde in isotonischer Salzlösung gelöst. Die Applikationsvolumina betragen 0,1 ml/kg für die intravenöse Bolus-Injektion und 1 ml/kg für die orale Verabreichung, die per

- 35 Schlundsonde erfolgt. Vor sowie 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 min (bei Bedarf nach 420, 480 min und 24 h) nach intravenöser Applikation von 1,0 mg/kg bzw. vor sowie 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480 min und 24 h nach oraler Gabe von 4,64 mg/kg werden Proben venösen Blutes (2 ml) in Citrat-Röhrchen genommen. Direkt nach der Probennahme wird die Ecarinzeit (ECT = ecarin clotting time) im Ganzblut bestimmt. Nach der Präparation des Plasmas durch Zentrifugation werden die Plasma-Thrombinzeit und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT = activated thromboplastin time) mit Hilfe eines Koagulometers bestimmt.
- 45

Zusätzlich werden die anti-F IIa-Aktivität (ATU/ml) und die Konzentration der Substanz durch ihre anti-F IIa- Aktivität im Plasma mittels chromogenem (S-2238) Thrombin-Assay bestimmt, wobei Eichkurven mit r-Hirudin und der Testsubstanz eingesetzt wurden.

Die Plasmakonzentration der Testsubstanz ist Grundlage zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter: Zeit der maximalen Plasmakonzentration (T max), maximale Plasmakonzentration; Plasma-Halbwertszeit, $t_{0.5}$; Fläche unter der Kurve (AUC); resorbierter Teil der Testsubstanz (F).

Gerinnungs-Parameter:

Ecarinzeit (ECT = ecarin clotting time): 100 μ l citratbehandeltes Blut werden für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender & Hobein, München, BRD). Nach der Zugabe von 100 μ l vorgewärmtem (37°C) Ecarin-Reagenz (Pentapharm) wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

Aktivierte Thromboplastinzeit (APTT = activated thromboplastin time): 50 μ l citratbehandeltes Plasma und 50 μ l des PTT-Reagenzes (Pathrombin, Behring) werden gemischt und für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender & Hobein, München, BRD). Nach der Zugabe von 50 μ l vorgewärmtem (37°C)

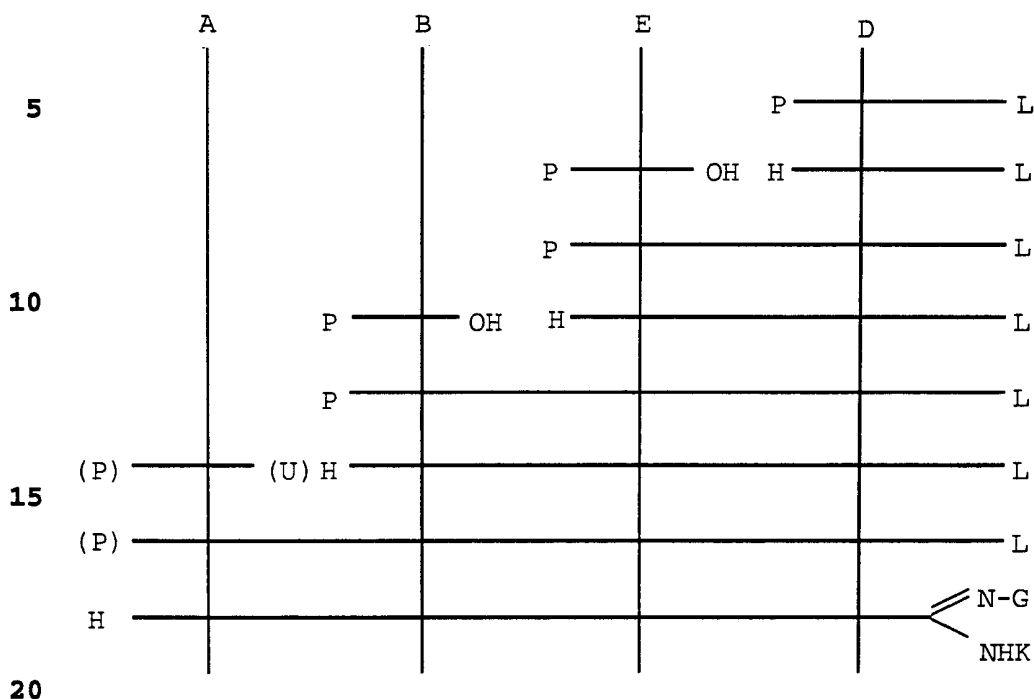
Calciumchlorid wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

Thrombinzeit (TT): 100 μ l citratbehandeltes Plasma wird für 2 min bei 37°C in einem Koagulometer inkubiert (CL 8, Kugel-Typ, Bender & Hobein, München, BRD). Nach der Zugabe von 100 μ l vorgewärmtem (37°C) Thrombin-Reagenz (Boehringer Mannheim) wurde die Zeit bis zur Bildung eines Fibrin-Clots bestimmt.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich entsprechend Schemata I-III darstellen.

Die Bausteine A, B, E und D werden vorzugsweise separat aufgebaut und in geeignet geschützter Form eingesetzt (siehe Schemata I-III, Verwendung jeweils orthogonaler, mit der angewandten Synthesemethode kompatibler Schutzgruppen (P oder P*)).

Schema I

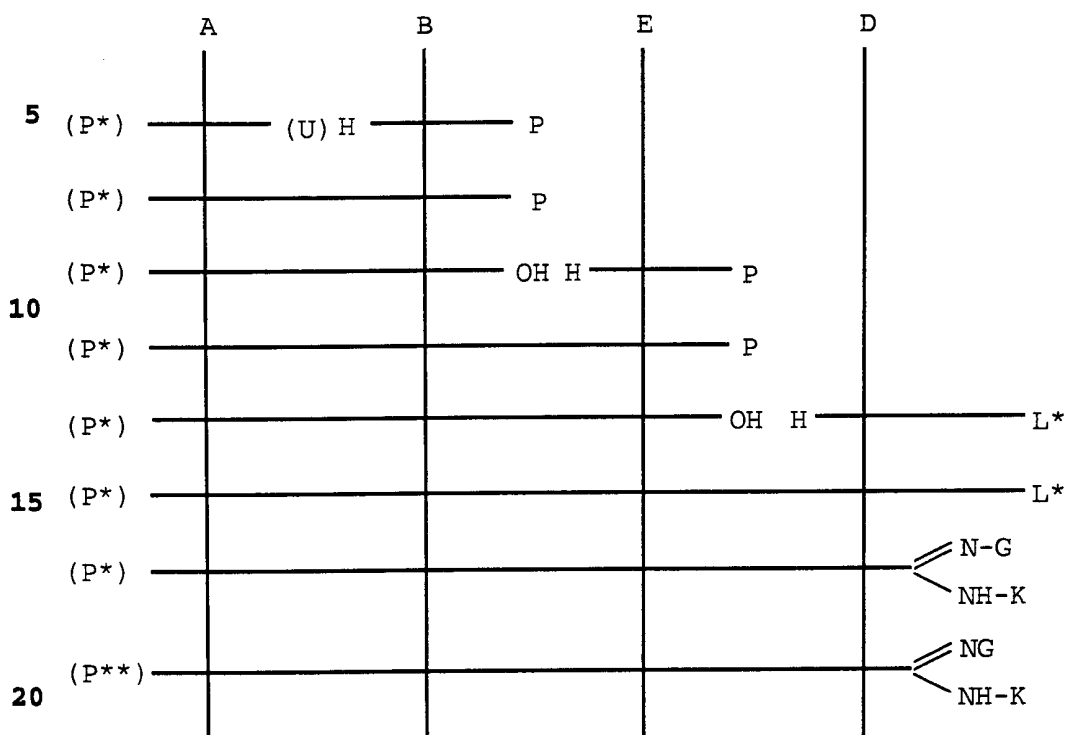


(P = Schutzgruppe, (P) = Schutzgruppe oder H)

Schema I beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Schutzgruppenabspaltung von P-D-L (L gleich CONH_2 , CSNH_2 , CN), Kupplung des Amins H-D-L mit der N-geschützten Aminosäure

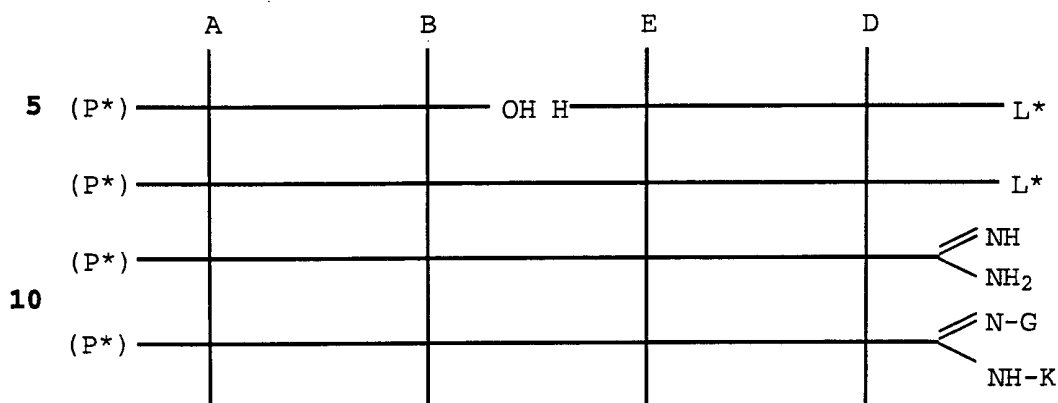
- 25 P-E-OH zu P-E-D-L, Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe zu H-E-D-L, Kupplung mit der N-geschützten Aminosäure P-B-OH zu P-B-E-D-L, Abspaltung der Schutzgruppe P zu H-B-E-D-L, anschließende Kupplung oder Alkylierung mit dem gegebenenfalls geschützten (P)-A-U Baustein (U = Abgangsgruppe) oder reduktive Alkylierung
- 30 mit (P)-A'-U (U = Aldehyd, Keton) oder Michael-Addition mit einem geeignetem (P)-A"-C=C-Derivat zu (P)-A-B-E-D-L. Ist L eine Amidfunktion, so kann diese auf den jeweils geschützten Stufen durch Dehydratisierung mit Trifluoressigsäureanhydrid in die entsprechende Nitrilfunktion überführt werden. Amidinsynthesen für
- 35 Thienylamidin-, Furylamidin- und Thiazolylamidin-Verbindungen des Strukturtyps I ausgehend von den entsprechenden Carbonsäureamiden, Nitrilen, Carbonsäurethioamiden und Hydroxyamidinen sind in einer Reihe von Patentanmeldungen beschrieben (s. z.B. WO 95/35309, WO 96/178860, WO 96/24609, WO 96/25426, WO 98/06741, WO
- 40 98/09950). Anschließend werden eventuell noch vorhandene Schutzgruppen abgespalten

Schema II



Schema II beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Kupplung, Alkylierung, reduktive Aminierung oder Michael-Addition von H-B-P an entsprechend geeignete gegebenenfalls geschützte (P*)-A Bausteine [(P*)-A-U (U = Abgangsgruppe) bzw. (P*)-A'-U (U = Aldehyd, Keton) bzw. (P*)-A"-C=C-Derivat] zu (P*)-A-B-P. Nach Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P*)-A-B-OH, Kupplung mit H-E-P zu (P*)-A-B-E-P, erneute Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P*)-A-B-E-OH und Kupplung mit H-D-L* (L* gleich CONH₂, CSNH₂, CN, C(=NH)NH-R*; R* gleich Wasserstoffatom oder Schutzgruppe) zu (P*)-A-B-E-D-L*. Die Umsetzung dieses Zwischenprodukts zum Endprodukt erfolgt analog Schema I. Die Synthese der Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryloxyamide (G = OH, OR) erfolgt durch Umsetzung der entsprechenden Nitrile bzw. Iminothioestersalze mit Hydroxylaminhydrochlorid bzw. O-substituierten Hydroxylaminderivaten. (P**) wird anschließend durch Umesterung oder ausgehend von der freien Säure eingeführt. Zur Synthese der Oxadiazolone (G und K bilden zusammen eine COO-Gruppe), insbesondere der 3-substituierten 1,2,4-Oxadiazol-5-one, setzt man die entsprechenden Amidoxime unter Zusatz von Basen (z.B. NaOH, Pyridin, tertiäre Amine) mit Kohlensäurederivaten wie z.B. Phosgen, Di- und Triphosgen, Carbonyldiimidazol oder Chlorameisensäureester um (R.E. Bolton et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4471; K. Rehse, F. Brehme, Arch. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 375).

Schema III



- 15** Schema III beschreibt einen sehr effizienten Weg zur Darstellung der Verbindungen I durch eine konvergente Synthese. Die entsprechend geschützten Bausteine (P*)-A-B-OH und H-E-D-L* werden miteinander gekuppelt und die entstandenen Zwischenprodukte (P*)-A-B-E-D-L* analog Schema I und Schema II zum Endprodukt umgesetzt.

Als N-terminale Schutzgruppen werden Boc, Cbz oder Fmoc eingesetzt, C-terminale Schutzgruppen sind Methyl, tert.-Butyl und Benzylester. Amidinschutzgruppen sind vorzugsweise BOC und Cbz.

- 25** Enthalten die Zwischenprodukte olefinische Doppelbindungen so sind Schutzgruppen, die hydrogenolytisch abgespalten werden, ungeeignet.

- 30** Die erforderlichen Kupplungsreaktionen sowie die üblichen Reaktionen der Schutzgruppeneinführung und -abspaltung werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994).

- 35** Boc-Schutzgruppen werden mittels Dioxan/HCl, Diethylether /HCl, Dichlormethan/HCl oder TFA/DCM, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF, Fmoc-Schutzgruppen mit Piperidin abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in Dioxan/Wasser. t-Butylester **40** werden mit TFA oder Dioxan/HCl gespalten.

Die Reaktionen wurden mittels DC kontrolliert, wobei üblicherweise folgende Laufmittel benutzt wurden:

- | | | | |
|----|----------|---------------------|---------|
| A. | DCM/MeOH | 95:5 | |
| 5 | B. | DCM/MeOH | 9:1 |
| | C. | DCM/MeOH | 8:2 |
| | D. | DCM/MeOH/50%ig HOAc | 40:10:5 |
| | E. | DCM/MeOH/50%ig HOAc | 35:15:5 |
| | F. | Cyclohexan/EE | 1:1 |

10

Sofern säulenchromatographische Trennungen erwähnt werden, waren dies Trennungen über Kieselgel, für die die oben genannten Laufmittel verwendet wurden.

- 15 Reversed phase HPLC Trennungen wurden mit Acetonitril/Wasser und HOAc Puffer durchgeführt.

Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

20

Als Bausteine A werden für die Alkylierung z.B. α -Bromessigsäure-tert.-butylester, α -Bromessigsäureadamantylester, b-Brompropionsäure-tert.-butylester, α -Brompropionsäure-tert.-butylester, α -Brombuttersäure-tert.-butylester, α -Bromessig-

- 25 säure-2,3-dimethyl-2-butylester, THP-geschütztes Bromethanol, α -Bromessigsäure-tert.-butylamid und α -Bromessigsäure-diethylamid eingesetzt. Die genannten tert.-Butylester werden, soweit sie nicht käuflich zu erwerben sind, analog G. Uray, W. Lindner, Tetrahedron 1988, 44, 4357-4362 hergestellt. Die Bromessigsäuree-

- 30 ster wurden, soweit sie nicht kommerziell erhältlich sind, durch Umsetzung von Bromacetyl bromid mit den entsprechenden Alkoholen unter Zusatz von Pyridin als Base hergestellt.

B-Bausteine:

35

Für die allgemeine und spezielle Synthese von Aminosäuren stehen in der Literatur vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Eine Übersicht hierzu bietet u.a. Band E16d/Teil 1 - Houben-Weyl, S. 406 ff.

40

Häufig eingesetzte Edukte waren Benzophenoniminessigsäureethylester, Acetamidomalonsäurediethylester und Isonitrilessigsäureethylester.

45

Die Darstellung verschiedener Glycin- und Alaninderivate erfolgte z.B. ausgehend von Isonitrileessigsäureethylester und einem entsprechenden Keton bzw. Aldehyd (siehe H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula Chem. Ber. 1975, 108, 3079).

5

Die Synthesen von Cyclooctylglycin, 2-Norbonylglycin, Adamantylalanin, 4-Isopropylcyclohex-1-yl-alanin, 4-Methylcyclohex-1-yl-alanin und 4-Methylcyclohex-1-ylglycin wurden über die entsprechenden 2-Formylamino-acrylsäureethylester (U. Schöllkopf und R.

10 Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174) ausgehend von Isocyanessigsäureethylester mit den jeweiligen Carbonylverbindungen Cyclooctanon, 2-Norbornanon, 1-Formyladamantan, 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan, 1-Formyl-4-isopropyl-cyclohexan, 1-Formyl-4-methyl-cyclohexan und 4-Methylcyclohexanon nach folgenden

15 allgemeinen Vorschriften durchgeführt:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Formylaminoacrylsäureethylester

20 Zu 100 mMol Kalium-tert.-butylat in 150 ml THF tropfte man bei 0 bis -10°C die Lösung von 100 mMol Isocyanessigsäureethylester in 50 ml THF. Nach 15 min fügte man bei gleicher Temperatur 100 mMol der entsprechenden Carbonylverbindung in 50 ml THF zu, ließ die Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen und zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde mit 50 ml

25 Wasser, 100 ml Essigsäure und 100 ml DCM vermischt und das Produkt mit DCM extrahiert. Die DCM-Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die fast rein anfallenden Produkte konnten im Bedarfsfall säulen-

30 chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Gemische aus Ether/Petrolether) weiter gereinigt werden.

Allgemeine Vorschrift der Aminosäurehydrochloride ausgehend von den 2-Formylamino-acrylsäureethylestern

35

100 mMol der 2-Formylamino-acrylsäureethylester wurden mit Pd/C (10 %)-Wasserstoff in 200 ml Eisessig bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, die Essigsäure so weit wie möglich am Rotationsverdampfer abgezogen

40 und der Rückstand in 200 ml halbkonzentrierter Salzsäure 5 h zum Rückfluß erhitzt. Man zog die Salzsäure am Rotationsverdampfer ab, trocknete das Produkt bei 50°C im Vakuum und wusch mehrmals mit Ether nach. Die Hydrochloride fielen als schwach gefärbte Kristalle an.

45

Ausgehend von 18,9 g (150 mMol) Cyclooctanon erhielt man 25,0 g Cyclooctylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,5 g (150 mMol) 2-Norbornanon erhielt man 26,6 g 2-Norbonylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 19,7 g (120 mMol) 1-Formyladamantan erhielt man 5 26,0 g Adamantylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 12,6 g (100 mMol) 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan erhielt man 16,6 g g-Methylcyclohexylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,8 g (150 mMol) 4-Methylcyclohexanon erhielt man 25,9 g 4-Methylcyclohexylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 15 g trans-1-Formyl-4-methylcyclo- 10 hexan erhielt man 18 g trans-4-Methylcyclohex-1-yl-alanin-hydrochlorid. Ausgehend von 9 g 3,3-Dimethyl-1-formylcyclohexan erhielt man 10 g 3,3-Dimethylcyclohex-1-yl-alaninhydrochlorid.

Der für die Synthese benötigte Aldehyd, 1-Formyl-3,3-dimethylcyclohexan, wurde in Anlehnung an Moskal und Lensen (Rec. Trav. 15 Chim. Pays-Bas 1987, 106, 137-141) dargestellt:

Eine Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (72 ml, 115 mmol) wurde innerhalb von 10 min bei -60°C zu einer gerührten Lösung von Diethylisocyanomethylphosphonat (17 ml, 105 mmol) in 280 ml wasserfreiem Diethylether getropft. Die entstandene Suspension wurde 15 20 min bei -60°C nachgerührt und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 3,3-Dimethylcyclohexanon (13 g, 105 mmol) in 100 ml wasserfreiem Diethylether versetzt, wobei die Temperatur unter 25 -45°C gehalten wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch auf 0°C kommen, rührte 90 min bei dieser Temperatur und gab vorsichtig 150-200 ml 38 %ige wäßrige Salzsäure hinzu. Zur vollständigen Hydrolyse wurde 15 h lang bei Raumtemperatur heftig gerührt. Man trennte die organische Phase ab, wusch sie mit je 200 ml Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter 30 Natriumchlorid-Lösung. Man trocknete über Magnesiumsulfat, filtrierte ab und engte am Rotationsverdampfer ein, um die Lösungsmittel zu entfernen. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial für die Synthese der Aminosäure 35 eingesetzt.

Boc-(D)- α -methyl-cyclohexylalanin

3,4 g (12,2 mMol) Boc-(D)- α -Methyl-Phe-OH wurden in 100 ml MeOH bei 50°C in Gegenwart von 250 mg 5%igem Rh auf Al₂O₃ 24 h bei 40 10 bar mit Wasserstoff hydriert. Man erhielt nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels 2,8 g Boc-(D)- α -Methyl-Cha-OH. ¹H-NMR (DMSO-d₆, d in ppm): 12 (sehr breites Signal, COOH); 1,7-0,8 (25 H; 1,35 (s, Boc), 1,30 (s, Me))

Boc-(3-Ph)-Pro-OH wurde analog einer Vorschrift von J.Y.L. Chung et al. (J.Y.L. Chung et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 270) synthetisiert.

5 Darstellung von Boc-(D,L)Dch-OH

Boc-(D,L)-Dpa-OH (1mmol) wurde in 12 ml MeOH zusammen mit katalytischen Mengen von 5 % Rh/Al₂O₃ bei 5 bar hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Solvens im Vakuum erhielt man das Produkt **10** in quantitativer Ausbeute.

Darstellung von Cycloheptylglycin, Cyclopentylglycin, 4-Isopropylcyclohexylglycin und 3,3-Dimethylcyclohexylglycin

15 Die Darstellung dieser Aminosäuren erfolgte durch Umsetzung von Cycloheptanon, Cyclopentanon, 4-Isopropylcyclohexanon bzw. 3,3-Dimethylcyclohexanon mit Isonitrileessigsäureethylester entsprechend einer Vorschrift von H.-J. Prätorius (H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M. Kula, Chem. Ber. 1985, 108, 3079)

20 Darstellung von H-D,L-Chea-OH

4,0 g Cycloheptylmethylmethansulfonat (19,39 mMol), hergestellt aus Cycloheptylmethanol und Methansulfonsäurechlorid, wurden zusammen mit 4,9 g Benzophenoniminyglycinethylester (18,47 mMol), **25** 8,9 g trockenem fein gepulvertem Kaliumcarbonat (64,65 mMol) und 1 g Tetrabutylammoniumbromid (3 mMol) in 50 ml trockenem Acetonitril 10 h in Inertgasatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft, und das Rohprodukt direkt mit 20 ml 2N Salzsäure in **30** 40 ml Ethanol 1,5 h unter Rühren bei RT hydrolisiert. Nach Verdünnen der Reaktionslösung wurde mit Essigester im sauren Bereich Benzophenon extrahiert, anschließend im alkalischen Bereich (pH = 9) H-D,L-Chea-OEt mit DCM extrahiert, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 3,7 g $\hat{=}$ 95 % der Theo- **35** rie.

Die genannten Aminosäuren wurden nach allgemein bekannten Verfahren mit Di-tert.-butyl-dicarbonat in Wasser/Dioxan in die jeweils Boc-geschützte Form überführt und anschließend aus Essigester/Hexan-Gemischen umkristallisiert oder säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether-Gemische) gereinigt. **40**

Die Boc-geschützten Aminosäuren wurden als B-Bausteine entsprechend Schema I eingesetzt. **45**

Die genannten Aminosäuren wurden als B-Bausteine teilweise auch in die entsprechenden Benzylester überführt und mit den entsprechend geschützten A-Bausteinen verknüpft. Bei Verbindungen mit noch freier N-H-Funktion wurde diese anschließend mit einer

5 Boc-Gruppe geschützt, die Benzylestergruppe abhydriert und der Baustein A-B-OH durch Kristallisation, Salzfällung bzw. Säulenchromatographie gereinigt. Dieser Weg ist exemplarisch für tBu-OOC-CH₂-(Boc) (D)Cha-OH nachfolgend beschrieben.

10 Synthese von D-Cyclohexylalaninbenzylester

Eine Suspension von 100 g (481 mmol) D-Cyclohexylalanin-hydrochlorid, 104 g (962 mmol) Benzylalkohol und 109,7 g (577 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 2200 ml Toluol wurde am Wasser-

15 abscheider langsam zum Rückfluß erhitzt. In einem Temperaturbereich von 80-90°C beobachtete man Chlorwasserstoffentwicklung sowie das Auflösen der Suspension zu einer klaren Lösung. Als sich kein Wasser mehr abschied (ca. 4 h), destillierte man 500 ml Toluol ab, ließ die Reaktionsmischung über Nacht abkühlen, fil-

20 trierte den entstandenen Rückstand ab und wusch zweimal mit je 1000 ml Hexan nach. Der erhaltene Rückstand (195 g) wurde sodann in 2000 ml Dichlormethan aufgeschlämmt, mit 1000 ml Wasser versetzt und unter Rühren durch sukzessive Zugabe von 50%iger Natronlauge auf pH 9-9,5 eingestellt. Man trennte die organische

25 Phase ab, wusch sie zweimal mit je 500 ml Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte das Filtrat ein, wodurch man 115 g (94 %) des Titelproduktes als helles Öl erhielt.

30 N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-D-cyclohexylalaninbenzylester

115 g (440 mmol) D-Cyclohexylalaninbenzylester wurden in 2000 ml Acetonitril gelöst, bei Raumtemperatur mit 607,5 g (4,40 mol) Kaliumcarbonat und 94,3 g (484 mmol) Bromessigsäure-tert.-butyle-

35 ster versetzt und 3 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Man filtrierte vom Carbonat ab, wusch mit Acetonitril nach, engte die Mutterlauge ein (30°C, 20 mbar), nahm den Rückstand in 1000 ml Methyl-tert.-butylether auf und extrahierte die organische

Phase mit 5%iger Zitronensäure und gesättigter Natriumhydrogen-

40 carbonat-Lösung. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab, engte ein und setzte das erhaltene Öl (168 g) direkt in die folgende Reaktion ein.

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-D-cyclohexylalaninbenzy-

45 lester

Das in voriger Synthese erhaltene Öl (168 g, 447 mmol) wurde in 1400 ml Acetonitril gelöst, mit 618 g (4,47 mol) Kaliumcarbonat-Pulver und 107,3 g (492 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man saugte das Kalium-
5 carbonat ab, wusch mit ca. 1000 ml Acetonitril nach und engte das Filtrat ein. Man erhielt 230 g des gewünschten Produkts.

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-D-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz

10

115 g N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-D-cyclohexylalaninbenzylester wurden in 1000 ml reinem Ethanol gelöst und bei 25-30°C in Gegenwart von 9 g 10 %igem Pd auf Aktivkohle 2 h bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration und Entfer-
15 nen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 100 g (260 mmol) eines gelben Öls, das man in 1600 ml Aceton aufnahm und zum Rückfluß erhitze. Man entfernte das Heizbad und gab über einen Tropftrichter zügig eine Lösung von 27 g (273 mmol) Cyclohexylamin in Aceton hinzu. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung
20 auf Raumtemperatur kristallisierte das gewünschte Salz aus. Man filtrierte den Feststoff ab, wusch mit 200 ml Aceton nach und kristallisierte zur endgültigen Reinigung noch einmal aus Aceton um. Nach Trocknung des Rückstandes im Vakuumtrockenschrank bei 30°C erhielt man 70,2 g des gewünschten Salzes als weißes Pulver.

25

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-D-cyclohexylglycin-cyclohexylammoniumsalz wurde in analoger Weise aus Cyclohexylglycin als Edukt hergestellt.

30 N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-D-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz

a) 3-Brom-propionsäure-tert-butylester

35 16,64 g (109 mmol) Brompropionsäure, 150 ml kondensiertes 2-Methylpropen und 2ml konzentrierte Schwefelsäure wurden bei -30°C im Stickstoffgegenstrom in ein für einen Autoklaven geeignetes Glasgefäß gegeben, fest verschlossen und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktions-
40 gefäß erneut auf -30°C abgekühlt und die Reaktionslösung vorsichtig in 200ml einer eiskalten, gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Unter Rühren ließ man überschüssiges 2-Methylpropen abdampfen, extrahierte den Rückstand dreimal mit je 50 ml Dichlormethan, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtrierte
45 vom Trockenmittel ab und engte im Wasserstrahlvakuum ein. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt

(Laufmittel n-Hexan, später n-Hexan/Diethylether 9:1). Man erhielt 18,86g der Titelverbindung.

- b) N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-D-cyclohexylalaninbenzylester
5

49,4 g (189 mmol) D-Cyclohexylalaninbenzylester wurden in 250 ml Acetonitril gelöst, bei Raumtemperatur mit 31,6 g (151 mmol) Brompropionsäure-tert.-butylester versetzt und 5 Tage unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte vom entstandenen Niederschlag ab, wusch mehrmals mit Acetonitril nach, engte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in 350 ml Dichlormethan auf und extrahierte die organische Phase mit 5%iger Zitronensäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte ein. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan, später Dichlormethan/Methanol 95:5). Man erhielt ein leicht verunreinigtes Öl, das direkt in die folgende Reaktion eingesetzt wurde.
10
15
20

- c) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-D-cyclohexylalaninbenzylester

Das in voriger Synthese erhaltene Öl (30 g, max. 70 mmol) wurde in 150 ml Acetonitril gelöst, mit 28 ml (160 mmol) Diisopropylethylamin und 19,2 g (88 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man engte das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in n-Hexan auf und wusch fünfmal mit je 3 ml einer 5%igen Zitronensäurelösung, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab, engte ein und unterwarf den Rückstand einer säulenchromatographischen Trennung (Laufmittel Hexan/ Essigsäureethylester 95:5). Man erhielt 32,66 g (64 mmol) des gewünschten Produkts.
25
30
35

- d) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-D-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz

32,66 g (64 mmol) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-D-cyclohexylalaninbenzylester wurden in 325 ml reinem Ethanol gelöst und bei 25 bis 30°C in Gegenwart von 3 g 10 %igem Pd auf Aktivkohle 14 h bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration der Lösung über Celite®, Nachwaschen mit Ethanol und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 26,7 g eines gelben Öls, das man in Aceton
40
45

aufnahm und zum Rückfluß erhitzte. Man entfernte das Heizbad und gab über einen Tropftrichter zügig eine Lösung von 7 g (70 mmol) Cyclohexylamin in Aceton hinzu. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kristallisierte das gewünschte Salz aus. Man filtrierte den Feststoff ab, wusch mit 25 ml Aceton nach und kristallisierte zur endgültigen Reinigung noch einmal aus Aceton um. Nach Trocknung des Rückstandes im Vakuumtrockenschrank bei 30°C erhielt man 26,6 g (54 mmol) des gewünschten Salzes als weißes Pulver.

10

N-Boc-N-(tert. butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin:

- 15 a) N-Boc-Pyr-OH (5 g, 23,45 mmol) wurde in MeOH (50 ml) gelöst und mit HCl in Dioxan (4N, 30 ml) versetzt. Anschließend wurde 12 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und H-Pyr-OMe Hydrochlorid als Produkt erhalten. Ausbeute: 3,84 g (100 %).
- 20 b) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH (8 g, 20,75 mmol) wurde in Dichlormethan (75 ml) gelöst und bei -10°C mit Ethyldiisopropylamin (15,5 ml, 89,24 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von H-Pyr-OMe Hydrochlorid (3,4 g, 20,75 mmol) in Dichlormethan (25 ml) zuge-
- 25 tropft. Anschließend wurde eine Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester (50%ig, 20 ml, 26,96 mmol) zugetropft und 2 h bei -10 bis 0°C gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 80 ml), 5%iger Zitronensäurelösung (2 x 15 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Das Roh-
- 30 produkt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol ?? 95/5). Ausbeute: 6,2 g (60 %).
- 35 c) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pyr-OMe (5,5 g, 11,12 mmol) wurde in Dioxan (40 ml) gelöst, mit Natronlauge (1N, 22,2 ml, 22,24 mmol) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde abrotiert, die wäßrige Phase mit Essigsäure-
- 40 ethylester gewaschen und mit Kaliumhydrogensulfatlösung (20%ig) auf pH 1 bis 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Ausbeute: 5 g (94 %), farbloser Schaum. Umkristallisation aus mit Wasser gesättig-
- 45 tem n-Hexan ergab farblose Kristalle (m.p. = 158 bis 160°C).

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-
3,4-dehydroprolin

Diese Verbindung wurde in analoger Weise aus N-Boc-N-(tert.-buty-
5 loxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycin und 3,4-Dehydroprolin-
methylester dargestellt.

Das als E-Baustein eingesetzte (L)3,4-Dehydroprolin ist käuflich
zu erwerben, die (D,L)-4,5-Dehydropipecolinsäure läßt sich nach
10 A. Burgstahler, C.E. Aiman J. Org. Chem. 25 (1960), 489 oder
C. Herdeis, W. Engel Arch. Pharm 326 (1993), 297 herstellen
und anschließend mit (Boc)₂O in Boc-(D,L)-Dep-OH überführen.

Die Synthese der D-Bausteine wurde wie folgt durchgeführt:

15

5-Aminomethyl-2-cyanothiophen

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 95/23609 besch-
rieben, durchgeführt

20

4-Aminomethyl-2-cyanothiophen

a) 2-Brom-4-formylthiophen

25

36 g (320 mmol) 3-Formylthiophen wurden in 600 ml Methylen-
chlorid gelöst, auf 5°C abgekühlt, portionsweise mit 100 g
(750 mmol) Aluminiumtrichlorid versetzt und das Reaktionsge-
misch anschließend unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von
45 min tropfte man eine Lösung von 59 g (19 ml, 360 mmol)

30

Brom in 40 ml Methylenchlorid zu und ließ 4 h bei Rückfluß
nachreagieren. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf
600 g Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert,

35

die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-
lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Va-
kuum einrotiert. Man erhielt 64,5 g Rohprodukt, welches
mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Pe-
trolether) gereinigt wurde. Dabei wurden insgesamt 56,5 g
leicht verunreinigtes Produkt erhalten.

40

b) 2-Cyano-4-formylthiophen

Zu einer Lösung von 13,53 g (70,82 mmol) 2-Brom-4-formylthio-
phen in 25 ml DMF wurden 7,6 g (85 mmol) Kupfer(I)cyanid zu-
gegeben und die Reaktionsmischung 3,5 h unter Rückfluß er-
45 hitzt, wobei sich die ursprünglich hellgrüne Suspension in
eine schwarze Lösung verwandelte. Nach Zugabe von Wasser
wurde die Reaktionsmischung mit Essigester mehrfach extra-

hiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter leichtem Vakuum einrotiert. Durch Versetzen des Rückstandes (7 g) mit Ether konnten 1,6 g reines Produkt erhalten werden. Die Mutterlauge wurde zusammen mit den Rohprodukten aus anderen Ansätzen chromatographisch gereinigt. (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether 1:1). Insgesamt wurden 56,5 g 2-Brom-4-formylthiophen zu 2-Cyano-4-formylthiophen umgesetzt und dabei 12,6 g reines Produkt erhalten (31 % Ausbeute).

10

c) 2-Cyano-4-hydroxymethylthiophen

Zu einer Suspension von 12,6 g (91,8 mmol) 2-Cyano-4-formylthiophen in 200 ml Ethanol wurden 3,47 g (91,8 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben und bei Raumtemperatur 2 h gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam eine klare Lösung bildete. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, 5%iger Zitronensäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11,7 g fast reines Produkt (Ausbeute 91,5 %).

15

20

d) 4-Brommethyl-2-cyanothiophen

25

11,7 g (84,07 mmol) 2-Cyano-4-hydroxymethylthiophen wurden zusammen mit 24,1 g (91,87 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml THF bei Raumtemperatur gelöst und unter Kühlung (Eisbad) portionsweise mit 30,47 g (91,87 mmol) Tetrabrommethan versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeengt und über Kieselgel (Methylenchlorid/Petrolether) chromatographisch gereinigt. Man erhielt 18,8 g noch Petrolether enthaltendes kristallines hellgelbes Produkt.

30

e) 4-N,N-Bis(tert-butoxycarbonyl)-aminomethyl-2-cyanothiophen

35

18,81 g 4-Brommethyl-2-cyanothiophen (Rohprodukt, maximal 84,07 mmol) wurden in 160 ml THF gelöst, auf 5°C abgekühlt und portionsweise mit 3,07 g (102,4 mmol) 80%iger Natriumhydridsuspension versetzt. Anschließend wurden 22,25 g (102,4 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat gelöst in 160 ml THF bei 5°C zugetropft und danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC der Umsatz unvollständig war, wurde 4,5 h auf 30-35°C erwärmt. Nach Abkühlen auf 0 bis 5°C wurden langsam 33 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zuge-
tropft, THF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mehrfach mit Essigester extrahiert, die Essigesterphasen mit gesättig-

40

45

ter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der rote zähflüssige Rückstand (34,61 g) wurde als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

5

f) 4-Aminomethyl-2-cyanothiophen-Hydrochlorid

34,61 g 4-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-aminomethyl-2-cyanothiophen (Rohprodukt, maximal 84,07 mmol) wurden in 600 ml Essigester gelöst, auf 0-5°C abgekühlt, mit HCl-Gas gesättigt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h rotierte man die entstandene Suspension ein, kodestillierte mehrfach mit Methylenchlorid, rührte den Rückstand mit Ether aus und trocknete den Rückstand im Vakuum. Es wurden 13,85 g Produkt als helles Pulver erhalten. Ausbeute über zwei Stufen 94,3 %.

15

5-Aminomethyl-3-cyanothiophen

a) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd

20

49,3 g (258,05 mmol) 4-Brom-thiophen-2-carbaldehyd und 27,8 g (310,41 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurden in 130 ml absolutem DMF suspendiert und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 40°C abrotiert, der Rückstand in Essigester suspendiert und in eine Soxleth-Apparatur überführt. Der Rückstand wurde über Nacht extrahiert, die gelbe Lösung über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum einrotiert und der erhaltene gelbe Feststoff aus Ether umkristallisiert. Es wurden 25,3 g Produkt erhalten (80 % der Theorie)

25

30

b) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd-oxim

11,6 g (84,6 mmol) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd wurden in 140 ml Methanol gelöst und mit 12,3 g (116,1 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 6,5 (93,5 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid portionsweise unter Kühlung bei 15°C zugegeben und noch 2 h bei 10°C gerührt. Nach Zugabe von 80 ml Wasser extrahierte man die Reaktionsmischung fünfmal mit je 50 ml Diethylether, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Es wurden 12,5 g gewünschtes Produkt als gelbes Kristallpulver erhalten (96 % der Theorie)

35

40

45

c) 5-Aminomethyl-3-cyanothiophen-Hydrochlorid

- 11,22 g (171,64 mmol) feiner Zinkstaub wurden in mehreren kleinen Portionen vorsichtig zu einer auf 0-5°C gekühlten Lösung von 4,65 g (30,60 mmol) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd-oxim in 50 ml Trifluoressigsäure so zugegeben, daß die Temperatur 15°C nicht überstieg. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vom überschüssigen Zink abdekandiert, Trifluoressigsäure im Vakuum (Ölpumpe) weitgehend entfernt, das verbliebene Öl auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit einer auf 0°C vorgekühlten Mischung aus 150 ml 3N Natronlauge und 2 l Methylenchlorid versetzt. Nach Filtration von Unlöslichem wurde die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase achtmal mit 20 ml Methylenchlorid extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter Eiskühlung mit 20 ml 6M methanolischer Salzsäure versetzt. Dabei fiel das Produkt in Form des Hydrochlorids als weißer Feststoff aus, wobei zur Vervollständigung der Kristallisation die Suspension über Nacht auf 4°C abgekühlt wurde. Es wurden 2,2 g Produkt als farblose Nadeln erhalten (50 % der Theorie)

5-Aminomethyl-3,4-dimethyl-thiophen-2-carbonsäureamid-hydrochlorid:

- 19 g (105,42 mmol) 5-Cyano-3,4-dimethyl-thiophen-2-carbonsäureamid wurden in 760 mL Methanol und 110 mL 2N Salzsäurelösung suspendiert, mit 9,5 g Pd auf Kohle (10 %) versetzt und bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 4,7 l Wasserstoff (4 h) wurde Methanol im Vakuum abdestilliert, die Wasserphase dreimal mit Essigester extrahiert und die wäßrige Phase anschließend gefriergetrocknet. Man erhielt 16,3 g gewünschtes Produkt als weiße Festsubstanz (70,4 % der Theorie).
- 5-Aminomethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid:

a) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureethylester

- Zu einer auf 10-15°C abgekühlten Mischung aus 30 g (198 mmol) 2-Chlor-2-hydroxyimino-essigsäureethylester und 150 mL Propargylchlorid wurden 21,2 g (210 mmol) Triethylamin unter Rühren zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt, anschließend mit Wasser versetzt, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum bei 0,5 Torr destilliert, wobei das Produkt bei 116-122°C überdestillierte.

b) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäure

47,3 g (250 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureethyl-
ester wurden in 150 mL Ethanol mit 14 g (250 mmol) Kaliumhy-
droxid versetzt und die Reaktionsmischung 6 h bei 60 bis 70°C
gerührt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingeengt, der
Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Ether extrahiert, die
wäßrige Phase mit Salzsäure angesäuert, anschließend mehrfach
mit Ether extrahiert, die Etherphase über Natriumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeengt (Ölpumpe, 50°C). Es wurden
31 g des gewünschten Produktes erhalten (77 % der Theorie)

c) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäurechlorid

120 g (743 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäure wurden
zusammen mit 500 mL Thionylchlorid und 2 Tropfen Pyridin 10 h
unter Rückfluß erhitzt, anschließend im Vakuum eingeengt und
dann bei 20 Torr destilliert. Das Produkt destillierte bei
125-133°C. Es wurden 78 g erhalten (58 % der Theorie)

d) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid

In eine Lösung von 10 g (55,56 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-
3-carbonsäurechlorid in 100 mL Methylenchlorid wurde bei
10-15°C 1 h Ammoniak eingeleitet und anschließend 1 h bei
Raumtemperatur weitergerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf
0°C wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig kaltem
Methylenchlorid gewaschen und der Rückstand 2mal mit Wasser
zur Entfernung der Ammoniumsalze ausgerührt. Nach dem Trock-
nen im Vakuum wurden 6,58 g reines Produkt als helles Pulver
erhalten (74 % der Theorie)

e) 5-Aminomethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid-hydrochlorid

Zu einer Mischung aus 100 mL konzentrierter Ammoniaklösung
und 72 mL Methanol wurden 2,44 g (15,2 mmol) 5-Chlormethyl-
isoxazol-3-carbonsäureamid gegeben, die Reaktionslösung auf
40°C erwärmt und dabei ständig mit Ammoniakgas gesättigt.
Nach 6 h war das Edukt umgesetzt. Das Methanol wurde im Va-
kuum entfernt, die wäßrige Phase zweifach mit Methylenchlorid
extrahiert und anschließend die wäßrige Phase schonend im Va-
kuum zur Trockene einrotiert. Der weiße feste Rückstand wurde
als Rohprodukt in die Kupplungen eingesetzt.

2-Aminomethyl-oxazol-4-thiocarboxamid und 2-Aminomethyl-thiazol-
4-thiocarboxamid wurden entsprechend G. Videnov, D. Kaier,
C. Kempfer und G. Jung Angew. Chemie (1996) 108, 1604 darge-

stellt, wobei die dort beschriebenen N-Boc-geschützten Verbindungen mit etherischer Salzsäure in Methylenchlorid entschützt wurden.

5 4-Aminomethyl-thiazol-2-thiocarboxamid:

a) Monothiooxalsäurediamid

10 Ausgehend von Thiooxamidsäureethylester wurde nach W. Walter, K.-D. Bode Liebigs Ann. Chem. 660 (1962), 74-84 Monothiooxalsäurediamid hergestellt.

b) 2-Carbamoyl-4-chlormethyl-thiazol

15 10 g (96 mmol) Thiooxamidsäureethylester wurden in 170 mL n-Butanol vorgelegt, mit 26 g (204 mmol) 1,3-Dichloraceton versetzt und 90 min unter Stickstoff auf 112 °C erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der
20 Rückstand aus n Hexan (120 mL) ausgerührt. Dabei wurden 10 g reines Produkt erhalten.

c) 4-Boc-Aminomethyl-2-carbamoyl-thiazol

25 10 g (56,6 mmol) 2-Carbamoyl-4-chlormethyl-thiazol wurden in eine mit Ammoniak gesättigte Lösung von 350 mL Methanol und 80 mL 25%iger wäßriger Ammoniaklösung eingetragen. Unter weiterer Sättigung mit Ammoniak wurde 6 h auf 40 bis 42 °C erwärmt, danach das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, mit Methanol kdestilliert und der Rückstand anschließend zu-
30 nächst aus Ether, dann aus Aceton ausgerührt. Dabei wurden 7,6 g Rohprodukt isoliert, welches noch etwas Ammoniumchlorid enthielt. Zur Abtrennung dieses Nebenproduktes wurde das Rohprodukt mit (Boc)₂O in wäßriger Dioxanlösung umgesetzt und die geschützte Verbindung säulenchromatographisch gereinigt.
35 Dabei wurden 4,95 g sauberes Produkt erhalten.

d) 4-Boc-Aminomethyl-2-cyano-thiazol

40 4,95 g (19,24 mmol) 4-Boc-Aminomethyl-2-carbamoyl-thiazol wurden in 90 mL Methylenchlorid und 16,7 mL (97,44 mmol) Diisopropylethylamin vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt, tropfenweise bei 0 bis 5 °C mit einer Lösung von 6.35 mL Trifluor-essigsäureanhydrid in 10 mL Methylenchlorid versetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (DC-Kontrolle). Danach
45 wurde mit 25 mL Wasser versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 2,5 gestellt, die organische Phase mehrmals gewaschen, mit Magnesiumsulfat

getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es wurden 5,4 g zähes leicht bräunliches Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

5 e) 4-Boc-Aminomethyl-2-thiocarbamoyl-thiazol

Das aus d) erhaltene Rohprodukt (max 19,24 mmol) wurde in 65 mL Pyridin und 5 mL Triethylamin gelöst, mit Schwefelwasserstoff gesättigt und übers Wochenende bei Raumtemperatur stehen lassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum einrotiert, in einem Gemisch aus Ether und Essigester aufgenommen, mit 10%iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 6,0 g als hellgelber fester Schaum erhalten.

15

f) 4-Aminomethyl-2-thiocarbamoyl-thiazol-hydrochlorid

Das aus vorangegangenen Versuch erhaltene Produkt wurde in 100 mL Methylenchlorid aufgenommen, mit 30 mL ca. 5 molarer etherischer Salzsäurelösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene einrotiert, mehrfach mit Ether kodestilliert und anschließend aus Methylenchlorid ausgerührt. Es wurden 4,15 g des gewünschten Produktes als hellgelbe amorphe Substanz erhalten.

25

4-Amidino-2-(*N*-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol x HOAc

a) α -Acetylglycinmethylesterhydrochlorid

30

Kaliumtertiärbutylat (17,8 g, 157,9 mmol) wurde in THF (120 mL) vorgelegt und bei -70°C mit einer Lösung von *N*-Diphenylmethylidenglycinmethylester (40 g, 157,9 mmol) in THF (60 mL) versetzt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die gelbliche Lösung zu einer Lösung von Acetylchlorid (12,4 g, 157,9 mmol) in THF (70 mL) bei -70°C zugetropft. Nach 1,75 h Rühren bei dieser Temperatur wurde mit 3N HCl (160 mL) versetzt und die gelbliche Suspension noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt und die verbliebene w. Ph. 3x mit Diethylether gewaschen. Die w. Ph. wurde gefriergetrocknet und der Rückstand mit Methanol ausgerührt. Die methanolische Lösung des Produkts wurde bei 35°C am Rotationsverdampfer eingeengt. Ausbeute: 26,4 g (157,9 mmol, quant., gelblicher Feststoff).

45

b) BOC-Gly-(α -Acetyl-Gly)-OMe

BOC-Gly-OH (24,05 g, 137,27 mmol) wurden in THF (400 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (13,87 g, 137,19 mmol) versetzt. Die farblose Lösung wurde auf -20°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von Chlorameisensäureisobutylester (18,75 g, 137,28 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Die farblose Suspension wurde noch 30 min bei -20°C gerührt und dann portionsweise mit α -Acetylglycinmethylesterhydrochlorid (23,0 g, 137,3 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei -20°C wurde eine Lösung von Triethylamin (13,87 g, 137,19 mmol) in THF (20 mL) innerhalb von 45 min zugetropft. Nach 4 h Rühren bei -20°C wurde noch 12 h bei RT nachgerührt. Der Rückstand wurde abgesaugt, mit THF gewaschen und die vereinigten THF Phasen am Rotationsverdampfer eingeeengt. Ausbeute: 44,1 g (leicht bräunliches Öl). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 1,45 (s, 9H), 2,40 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,30 (sbr, 1H).

20

c) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethylester

BOC-Gly-(α -Acetyl-Gly)-OMe (39,8 g, 138,2 mmol) wurde in THF (400 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur portionsweise mit Lawesson's Reagenz (96,6 g, 238,8 mmol) versetzt. Anschließend wurde die gelbliche Lösung 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand (rotbraunes Öl) wurde mit Diethylether (600 mL) ausgerührt. Die Etherphase wurde von dem nicht gelösten bräunlichen Öl abdekantiert und nacheinander mit 5%iger Zitronensäure (2x), ges. NaHCO_3 -Lsg. (9x) und Wasser (2x) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 22,0 g (77 mmol, 56 %, leicht bräunlicher Feststoff). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ = 1,50 (s, 9H), 2,75 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,55 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H). (Hauptrotamer bzgl. BOC-Gruppe)

40

d) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäure

2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethylester (22,0 g, 77 mmol) wurde in Ethanol (100 mL) gelöst und mit einer Lösung von LiOH (2,2 g, 92 mmol) in Wasser (50 mL) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibende Lösung mit Wasser (70 mL) verdünnt. Die w. Ph. wurde mit

45

- Essigsäureethylester (3x) gewaschen und mit 20%iger NaHSO₄-Lsg. auf pH 2 gebracht wobei sich ein leicht bräunliches Öl abscheidet. Die w. Ph. wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Extrakte getrocknet (MgSO₄) und
- 5** im Vakuum eingeeengt. Der leicht bräunliche Rückstand wurde in Diisopropylether ausgerührt. Der verbleibende farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diisopropylether gewaschen. Ausbeute: 6,9 g (25,4 mmol, 33 %, farbloser Feststoff).
- 10** ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,40 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 6,5 Hz, 1H).
- e) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carboxamid
- 15** 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäure (6,8 g, 25 mmol) wurde in THF (100 mL) gelöst und mit Triethylamin (2,53 g, 25 mmol) versetzt. Nach Kühlen auf -20°C wurde eine
- 20** Lösung von Chlorameisensäureisobutylester (3,41 g, 25 mmol) in THF (10 mL) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei -20°C wurde in die leicht bräunliche Suspension 45 min Ammoniak eingegast. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Der Rückstand wurde abgesaugt, mit THF extrahiert und die Filtrate eingeeengt. Ausbeute: 6,9 g (25 mmol, quant.).
- 25** ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,40 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,30 (m, 2H), 7,40 (sbr, 1H), 7,50 (sbr, 1H), 7,80 (t, J = 6,5 Hz, 1H).
- f) 4-Cyano-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol
- 30** 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carboxamid (6,8 g, 25 mmol) wurde in Dichlormethan (120 mL) vorgelegt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde Diisopropylethylamin (15,84 g, 122.8 mmol) zugetropft. Anschließend wurde bei -5°C eine
- 35** Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (8.25 g, 39.3 mmol) in Dichlormethan (20 mL) über 30 min zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionsmischung noch 12 h nachgerührt. Es wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit 20%iger Zitronensäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Ph. wurde
- 40** getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 6,3 g (25 mmol, quant.).
- g) 4-Amidino-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol x CH₃COOH
- 45** 4-Cyano-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol (5,5 g, 21,74 mmol) wurde in Methanol (15 mL) gelöst und mit N-Acetylcystein (4,1 g, 25,12 mmol) versetzt. Anschließend wurde

auf 60°C erwärmt und 22 h Ammoniak eingeleitet. Der Ansatz wurde mit Methanol verdünnt und über einen Acetationentauscher gegeben. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Aceton ausgerührt. Der farblose

5 Rückstand wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,75 g (14,4 mmol, 66 %, farbloser Feststoff).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,40 (s, 9H), 1,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,35 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,90 (t, J = 6,5 Hz, 1H).

10 2-Aminomethyl-5-amidino-4-methylthiazol x 2 HCl

a) N-BOC-Glycynthioamid

N-BOC-Glycinnitril (12,0 g, 76,8 mmol) und Diethylamin (0,16 mL, 2,1 mmol) wurden in Toluol (100 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -10°C gekühlt, mit Schwefelwasserstoff gesättigt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Toluol gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum bei 45°C

15 getrocknet. Ausbeute: 13,2 g (69,4 mmol, 90,3 %, gelblicher Feststoff).

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ = 1,40 (s, 9H), 3,80 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7 Hz, 1H), 9,0 (sbr, 1H), 9,65 (sbr, 1H).

25 b) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethyl-ester

N-BOC-Glycynthioamid (10,0 g, 52,6 mmol) wurde in Methanol (70 mL) vorgelegt und mit 2-Chloracetessigsäuremethylester (7,9 g, 52,6 mmol) versetzt. Es wurde 2 h auf 60°C erwärmt und anschließend 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Aceton/Diethylether ausgerührt. Der verbliebene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der aus dem

30 Filtrat gewonnene Feststoff war das Produkt (sauber nach DC und HPLC). Ausbeute: 8,7 g (30,4 mmol, 57,8 %).

35 ESI-MS: 287 (M+H⁺).

c) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure

40

2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethyl-ester (2,8 g, 9,74 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (30 mL) gelöst und mit 1N Natronlauge (19 mL) versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das 1,4-Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 20%iger Kaliumhydrogensulfatlösung angesäuert und der dabei angefallene

45

Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das so erhaltene Produkt wurde im Vakuumtrockenschrank bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 2,5 g.

5 d) 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carboxamid

2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure (12,6 g, 46,27 mmol) wurde in Dichlormethan (460 mL) und Dimethylformamid (0,4 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 0°C wurde eine Lösung von Oxalylchlorid (6,46 g, 50,90 mmol) in Dichlormethan (40 mL) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 2 h Rühren bei 0°C wurde auf -20°C abgekühlt und bei dieser Temperatur Ammoniak bis zum vollständigen Umsatz eingeleitet. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser gewaschen. Der dabei entstehende Niederschlag wurde abgesaugt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der dabei erhaltene Feststoff wurde mit dem zuvor abfiltrierten Niederschlag vereinigt und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 9,8 g (36,12 mmol, 78 %).

e) 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-methylthiazol

2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carboxamid (11,13 g, 41,02 mmol) wurde in Dichlormethan (75 mL) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde zunächst mit Ethyldiisopropylamin (17,86 mL, 102,55 mmol) und dann langsam mit einer Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (6,56 mL, 47,17 mmol) in Dichlormethan (20 mL) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 6,5 g (25,66 mmol, 63 %).

f) 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-thioamid

2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-methylthiazol (7,5 g, 29,61 mmol) wurde in Pyridin (30 mL) gelöst und mit Triethylamin (27 mL) versetzt. Die Lösung wurde bei 0°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt und dann 48 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, mit 20%iger Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt in Dichlor-

methan gelöst und mit Petrolether ausgefällt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank 40°C getrocknet. Ausbeute: 7,1 g (24,7 mmol, 83 %).

- 5 g)** 5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-methylthiazol x HOAc
- 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-thioamid (7,1 g, 24,70 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst und mit Iodmethan (17,5 g, 123,52 mmol) versetzt. Nach 56 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 10%iger methanolischer Ammoniumacetatlösung (29 mL) gelöst und bis zum vollständigen Umsatz bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan ausgerührt, der dabei entstandene Feststoff abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mittels eines acetatbeladenen Ionenauschers ins entsprechende Acetat überführt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene rotbraune Öl mit Dichlormethan ausgerührt. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff an, der im Vakuum bei 40°C getrocknet wurde. Ausbeute: 5,3 g (16,04 mmol, 65 %).
- 10**
- 15**
- 20**
- 25 h)** 5-Amidino-2-aminomethyl-4-methylthiazol x 2 HCl
- 5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-methylthiazol x HOAc (1,6 g, 4,84 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur mit 4M Salzsäure in 1,4-Dioxan (4,84 mL, 19,37 mmol) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 0,73 g (3,00 mmol, 62 %).
- 30**
- 35** 2-Aminomethyl-5-amidino-4-trifluormethylthiazol x 2 HCl
- a) 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carbonsäureethylester
- 40** N-BOC-Glycinthioamid (5.0 g, 26.28 mmol) wurde in Acetonitril (60 mL) gelöst und bei 5 bis 10°C tropfenweise mit einer Lösung von Ethyl-2-chlor-4,4,4-trifluoracetat (6,38 g, 26,28 mmol) versetzt. Anschließend wurde noch 30 min bei 5°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde dann auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Triethylamin (12 mL, 86,77 mmol) versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0°C hatte sich die gelbliche Suspension in eine klare rotbraune Lösung umge-
- 45**

- wandelt. Anschließend wurde Thionylchlorid (2,1 mL, 28,89 mmol) langsam bei 0°C zugetropft. Nach 20 min Rühren bei 0°C wurde noch 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der
- 5** Rückstand in Wasser (100 mL) aufgenommen und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Ph. wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, MeOH:DCM = 2:98) gereinigt. Ausbeute: 2,2 g (6,4 mmol, 24,5 %).
- 10** ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,30 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,35 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4,45 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H).
- b) **15** 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carboxamid
- 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carbonsäureethylester (15 g, 42,33 mmol) wurde in Methanol gelöst. Durch die Lösung wurde bei Raumtemperatur solange Ammoniak eingeleitet, bis sich der Ester vollständig zum Carboxamid umgesetzt hatte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 4,6 g (14,14 mmol, 33 %).
- c) **25** 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-trifluormethylthiazol
- 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carboxamid (4,6 g, 14,14 mmol) wurde in Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf -5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde mit Ethyldiisopropylamin (4,6 g, 35,35 mmol) und einer Lösung von Trifluoressigsäure-anhydrid (3,4 g, 16,26 mmol) in Dichlormethan
- 30** (10 mL) versetzt. Anschließend wurde noch 2 h bei 0°C gerührt. Es wurde nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether/Petrolether ausgerührt. Der Überstand wurde vom Öl abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Ausbeute: 1,9 g
- 35** (6,18 mmol, 44 %).
- d) **40** 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-thioamid
- 2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-trifluormethylthiazol (4,6 g, 14,97 mmol) wurde in Pyridin (20 mL) gelöst, mit Triethylamin (24 mL) versetzt und die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach zwei Tagen bei Raumtemperatur wurde das
- 45** Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander

mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 2,5 g (7,32 mmol, 49 %).

5

e) 5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol

2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-thioamid (2,5 g, 7,32 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst und mit Iodmethan (10,4 g, 73,24 mmol) versetzt. Anschließend wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Methanol (5 mL) aufgenommen und mit 10%iger methanolischer Ammoniumacetatlösung (8,5 mL, 10,98 mmol) versetzt. Nach 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung des Rohprodukts über einen acetatbeladenen Ionentauscher gegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 0,8 g (2,08 mmol, 28 %).

20

f) 5-Amidino-2-aminomethyl-4-trifluormethylthiazol x 2 HCl

5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol (0,8 g, 2,08 mmol) wurde in Dichlormethan gelöst und mit 4M Lösung von Salzsäure in 1,4-Dioxan (2,1 mL, 4,2 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die folgenden Reaktionen eingesetzt. Ausbeute: 0,6 g (2,0 mmol, 97 %).

ESI-MS: 225 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril

35 a) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 25,1 ml (179 mmol) Diisopropylamin in 400 ml Tetrahydrofuran gab man innerhalb von 20 min 112 ml (179 mmol) einer 1,6 molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Die Lösung ließ man auf -35°C kommen, kühlte erneut auf -78°C und tropfte bei dieser Temperatur langsam eine Lösung von 20,0 g (162 mmol) 2-Cyano-3-methylthiophen in 80 ml Tetrahydrofuran hinzu. Die Lösung färbte sich dabei dunkelrot. Man ließ 45 min nachrühren, tropfte langsam 63 ml (811 mmol) Dimethylformamid hinzu und ließ erneut 30 min rühren. Zur Aufarbeitung versetzte man bei -70°C mit einer Lösung von 27 g Zitronensäure

40

45

in 160 ml Wasser. Man engte am Rotationsverdampfer ein, versetzte mit 540 ml gesättigter Natriumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 250 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet.

- 5 Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan/Essigester 4/1). Man erhielt 23 g (94 %) der Titelverbindung.
10 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 8,0 (s, 1H), 9,8 (s, 1H).

b) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

- 15 Zu einer Lösung von 23 g (152 mmol) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 300 ml absolutem Ethanol wurden bei Raumtemperatur portionsweise 5,75 g (152 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Man rührte 5 Minuten, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, nahm in Essigester auf, extrahierte mit 5%iger Zitronensäurelösung und mit gesättigter
20 Natriumchloridlösung, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt auf diese Weise 24 g der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das noch Lösungsmittel enthielt und ohne weitere Reinigung in die folgenden Umsetzungen
25 eingesetzt wurde
 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 4,7 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,0 (s, 1H).

30 c) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

- 35 Zu einer Lösung von 24 g (152 mmol) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 180 ml Tetrahydrofuran wurden 44 g (167 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 55 g (167 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ 90 min lang bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan: Essigester
40 8:2). Man erhielt 34 g der Titelverbindung, die noch ein wenig Lösungsmittel enthielt.
 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 7,3 (s, 1H).

45

- d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

5 Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 33,8 g (152 mmol) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 255 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 5,0 g (167 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Anschließend wurde
10 eine Lösung von 36,4 g (167 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 255 ml Tetrahydrofuran hinzugetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und über Nacht rühren. Man erwärmte zur Vervollständigung des Umsatzes noch drei Stunden lang auf 35°C, ließ danach auf Raumtemperatur abkühlen und versetzte langsam mit
15 510 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mehrere Male mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 57,6 g eines
20 öligen Rückstandes, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,45$ (s, 18H), 2,35 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 7,05 (s, 1H).

25

- e) 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril Hydrochlorid:

52,6 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril (Rohprodukt aus d), maximal 139 mmol
30 wurden in 950 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, eine Stunde lang bei 30°C, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotationsverdampfer ein, rührte den Rückstand mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 24,7 g (94 %) der Titelverbindung als weißes Pulver.

35

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,4$ (s, 3H), 4,25 (s, 2H),
40 7,3 (s, 1H), 8,8-9,0 (bs, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6): 15,0 (CH_3), 36,4 (CH_2), 104,8 (C-2), 113,8 (CN), 131,5 (C-4), 142,8 (C-5), 149,6 (C-3).

45

5-Aminomethyl-3-chlorthiophen-2-carbonitril-Hydrochlorid

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril, wobei das eingesetzte
5 3-Chlor-2-cyanothiophen durch Dehydratisierung von 3-Chlorthiophen-2-carboxamid mit Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt wurde.

5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

10

a) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester

2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester wurde nach "Organikum", 19. Aufl., Dt. Verlag der Wissenschaften,
15 Leipzig, Heidelberg, Berlin, 1993, Kap. 6, S. 374-375, ausgehend von 130 g (1,0 mol) Acetessigsäureethylester, 66 g (1,0 mol) Malonsäuredinitril, 32 g (1,0 mol) Schwefel und 80 g (0,92 mol) Morpholin synthetisiert.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (t, 3H), 2,3 (s, 3H),
20 4,2 (q, 2H), 7,9 (bs, 2H).

b) 4-Cyan-3-methylthiophen-2-carbonsäureethylester

Eine Lösung von 20,5 g (97,5 mmol) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 600 ml einer 1:1-Mischung
25 aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde auf 5°C gekühlt und tropfenweise mit 15,7 g (146 mmol) tert.-Butylnitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte und eine heftige Gasentwicklung einsetzte. Man rührte sieben Stunden
30 lang bei Raumtemperatur, engte am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 9,1 g (48 %) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,3 (t, 3H), 2,55 (s, 3H),
35 4,3 (q, 2H), 8,8 (s, 1H).

c) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

Zu einer Lösung von 25,1 g (129 mmol) 3-Cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 400 ml Tetrahydrofuran wurden
40 bei 0°C portionsweise 2,44 g (64 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Man rührte fünf Stunden lang bei Raumtemperatur, vernichtete überschüssiges Reduktionsmittel durch Zugabe von 0,5 n Salzsäure, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, verdünnte mit Wasser und extrahierte dreimal
45 mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann je einmal mit 0,5 n Salzsäure und gesättigter Natrium-

chloridlösung gewaschen. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5) und erhielt 16,1 g (83 %) der gewünschten Verbindung als leicht gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,2$ (s, 3H), 4,6 (d, 2H), 5,7 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

10

d) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

Zu einer Lösung von 16 g (104 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurden bei 5°C 30 g (115 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 38 g (115 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 17 g (76 %) der Titelverbindung als gelbes Öl.

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 8,5 (s, 1H).

25

e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 17,2 g (79,5 mmol) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 3,5 g (103 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 22,5 g (103 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 400 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 28 g eines Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

30

35

40

45

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,4$ (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 8,4 (s, 1H).

- 5 f) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

Das aus e) erhaltene Rohprodukt (max. 79 mmol) wurde in 280 ml Pyridin und 140 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde nochmals 15 min Schwefelwasserstoff eingeleitet und zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt, in Essigester aufgenommen, mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Dabei wurden 27 g eines hellgelben festen Schaumes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

20 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,4$ (s, 18H), 2,15 (s, 3H), 4,8 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H).

- 25 g) 5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

27 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid (Rohprodukt aus f), maximal 70 mmol wurden in 400ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Essigsäureethylester und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 13,6 g (87 %) der Titelverbindung als weißes Pulver.

35 EI-MS: $\text{M}^+ = 186$.

5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid

- 40 a) 5-Formyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

Eine Lösung von 53,0 g (250 mmol) 2-Amino-4-chlor-5-formylthiophen-3-carbonitril (die Darstellung dieser Verbindung ist im Patent DB 3738910 beschrieben) in 600 ml einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit 35 g (325 mmol) tert.-Butylnitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch von 20°C auf

37°C erwärmte und eine kräftige Gasentwicklung einsetzte. Man kühlte auf 25°C, rührte sieben Stunden bei Raumtemperatur, engte die schwarze Lösung am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 29 g (68 %) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H).

b) 5-Hydroxymethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

10

Zu einer Lösung von 28,5 g (166 mmol) 5-Formyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 400 ml absolutem Methanol wurden bei 5°C portionsweise 6,3 g (166 mmol) Natriumborhydrid gegeben.

15

Das Reaktionsgemisch erwärmte sich leicht und färbte sich dunkelrot. Man beobachtete eine starke Gasentwicklung. Nach zehn Minuten engte man das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, nahm in 200 ml Essigester auf, extrahierte mit 200 ml 1 m Salzsäure, wusch zweimal mit je 250 ml Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt 22 g (76 %) der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das ohne weitere Reinigung in die folgenden Umsetzungen eingesetzt wurde.

20

25

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,65 (bs, 1H), 5,95 (t, 2H), 8,6 (s, 1H).

c) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

30

Zu einer Lösung von 21,7 g (125 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurden bei 5°C 36,1 g (137 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 45,6 g (137 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man filtrierte vom Niederschlag ab, engte das Filtrat am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 26,0 g (88 %) der Titelverbindung als Öl.

35

40

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,95 (s, 2H), 8,8 (s, 1H).

d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

45

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 25,0 g (106 mmol) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 6,9 g (159 mmol) Natriumhydrid (Öl-

frei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 34,4 g (159 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzugetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 300 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 51,3 g eines Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat und Lösungsmittelreste enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,4 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 4,8 (s, 2H), 8.65 (s, 1H).

e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

Ein Teil des aus d) erhaltenen Rohprodukts (39,4 g, max. 106 mmol) wurde in 400 ml Pyridin und 40 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch in eisgekühlte, 20%ige Natriumhydrogensulfatlösung gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 49,0 g eines lösungsmittelhaltigen Rückstandes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,4, 1,45 (s, 18H), 4,8 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 9,4 (bs, 1H), 10,0 (bs, 1H).

f) 5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

38,0 g des Rohprodukts aus e), maximal 93 mmol, wurden in 400ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, gab man 200 ml Essigsäureethylester hinzu, sättigte erneut mit Chlorwasserstoffgas und rührte über Nacht bei

Raumtemperatur. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhielt 21,1 g der Titelverbindung als weißes Pulver, das Ammoniumchlorid als Verunreinigung enthielt.

5 EI-MS: M^+ = 206.

5-Aminomethyl-2-cyanofuran

a) 5-Cyanofuran-2-carbaldehyd:

10

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 26,7 g (264 mmol) Diisopropylamin in 600 ml Tetrahydrofuran gab man innerhalb von 20 min 165 ml (264 mmol) einer 1,6 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan. Die Lösung ließ man auf -20°C kommen, kühlte erneut auf -75°C und tropfte bei dieser Temperatur langsam eine Lösung von 22,3 g (240 mmol) 2-Cyanofuran in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ 30 min nachrühren, tropfte langsam 93 ml Dimethylformamid hinzu und ließ erneut 30 min rühren. Zur Aufarbeitung versetzte man bei -70°C mit einer Lösung von 40 g Zitronensäure in 200 ml Wasser. Man engte am Rotationsverdampfer ein, versetzte mit 600 ml gesättigter Natriumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 200 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan). Das Eluat wurde eingeeengt und der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterzogen (Siedebereich des Azeotrops mit Wasser: 60 bis 65°C bei $p = 0,1$ mm Hg). Nach der Extraktion des Destillates mit Diethylether, Trocknen der organischen Phase und Einengen der Lösung erhielt man 10,6 g (88 mmol, 36 %) der Titelverbindung.

15

20

25

30

35

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 7,7$ (d, 1H), $7,8$ (d, 1H), $9,75$ (s, 1H).

b) 5-Hydroxymethyl-2-cyanofuran:

40

Zu einer Lösung von 30 g (0,25 mol) 5-Cyanofuran-2-carbaldehyd in 500 ml absolutem Ethanol wurden bei -30°C portionsweise 2,34 g (62 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Man rührte zwei Stunden bei -30°C und brachte die gekühlte Reaktionslösung mit Hilfe einer 5%igen Zitronensäurelösung in Wasser auf pH 7. Man engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, versetzte den Rückstand mit gesättigter Natriumchloridlösung, extrahierte mehrfach mit je 150 ml Diethylether, trocknete die vereinigten organischen Phasen

45

über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt auf diese Weise 27 g (22 mmol, 88 %) der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das ohne weitere
5 Reinigung in die folgenden Umsetzungen eingesetzt wurde.
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4,4 (m, 2H), 5,6 (bs, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H).

c) 5-Brommethyl-2-cyanofuran:

10

Zu einer Lösung von 15 g (121 mol) 5-Hydroxymethyl-2-cyanofuran in 250 ml Tetrahydrofuran wurden 38 g (145 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man kühlte auf -10°C und gab eine
15 Lösung von 48 g (145 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und rührte drei Stunden lang bei dieser Temperatur. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1, R_f =
20 0.5). Man erhielt 11,5g der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4,8 (m, 2H), 6,7 (d, 1H), 7,7 (d, 1H).

d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-2-cyanofuran:

25

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 22,9 g (123 mmol) 5-Brommethyl-2-cyanofuran in 400 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 4,0 g (135 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von
30 29,4 g (135 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 200 ml Tetrahydrofuran hinzugetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Da der Umsatz unvollständig war (DC-Kontrolle), wurden über einen Zeitraum von 9 Stunden noch insgesamt 1,2 g
35 Natriumhydrid in drei Portionen nachgegeben. Man erwärmte zur Vervollständigung des Umsatzes noch drei Stunden lang auf 35°C , ließ danach auf Raumtemperatur abkühlen und versetzte langsam mit 600 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert,
40 der Rückstand mehrere Male mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 37,3 g eines öligen Rückstandes, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung
45 eingesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\tau = 1,40, 1,45$ (s, 18H), 4,75 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,55 (d, 1H).

e) 5-Aminomethyl-2-cyanofuranhydrochlorid:

5

37,3 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-2-cyanofuran (Rohprodukt aus d), maximal 123 mmol) wurden in 600 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 30 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man ließ auf Raumtemperatur kommen, ließ über Nacht rühren, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotationsverdampfer ein, rührte den Rückstand mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt

10

15

15,1 g (77 % Ausbeute über zwei Stufen) der Titelverbindung als leicht ockerfarbenes Pulver.
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\tau = 4,15$ (bs, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,8-9,0 (bs, 3H).

20 5-Aminomethyl-3-cyanofuran-hydrochlorid:

a) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-cyanofuran

25

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 20,5 g (0,11 mol) 5-Brommethyl-3-cyanofuran (L. M. Pevzner, V. M. Ignat'ev, B.I. Ionnin, Russ. J. of Gen. Chem. 1994, 64, 2, 125-128) in 50 mL Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 min bei 0°C unter Rühren zu einer Suspension von 4,8 g (0,12 mol) Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) in 30 mL Tetrahydrofuran gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 26,2 g (121 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 50 mL Tetrahydrofuran hinzugetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man rührte drei Stunden bei 5 bis 10°C, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Man versetzte langsam mit 150 mL einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand viermal mit je 60 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt nach dreistündigem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum (1mm Hg) 33,2 g eines dunklen Sirups, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde.

30

35

40

45

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,40, 1,45$ (s, 18H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

b) 5-Aminomethyl-3-cyanofuran-hydrochlorid

12,89 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-cyanofuran (Rohprodukt aus a) wurden in 80 mL Essigsäureethylester gelöst und auf -10°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 15 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und zwei Stunden lang rühren, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotationsverdampfer ein, rührte den Rückstand (7 g) mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 5 g (79 %) der Titelverbindung als leicht ockerfarbenedes Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 4,15$ (bs, 2H), 7,0 (s, 1H), 8,6-8,9 (m, 4H).

5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid:

a) N-Boc-5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol

N-Boc-5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-2-carbonsäureethylester (S. Borg et al. J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-20) wurde in Methanol (50 mL) gelöst. In diese Lösung wurde bei -10°C bis RT Ammoniak bis zur vollständigen Umsetzung eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in Dichlormethan (70 mL) gelöst und bei -5°C mit Diisopropylethylamin (2,9 mL, 16,55 mmol) versetzt. Anschließend wurde Trifluoressigsäureanhydrid (1,06 mL, 7,61 mmol) gelöst in Dichlormethan (10 mL) zugetropft. Nach 1,5 h Rühren bei 0°C wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt, 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 2x mit 5 %iger Zitronensäurelösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan: Methanol = 97,5:2,5). Ausbeute: 1,2 g (80 %).

b) 5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid

Das gemäß a) erhaltene Produkt (0,9 g, 4,0 mmol) wurde in Dichlormethan (45 mL) gelöst und bei RT mit 4 M Salzsäure in Dioxan (3,9 mL, 15,61 mmol) versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 645 mg (100 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) $\delta = 4,6$ (s, 2H), 9,2 (s, 3H).

45

Beispiel 1:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amidhydrochlorid:

5 a) 3,4-Dehydropropyl-[5-(2-cyano)-thienylmethyl]amid

Boc-3,4-Dehydroprolin (5 g, 23,4 mmol) und 5-Aminomethyl-2-cyanothiophen-hydrochlorid (4,5 g, 25,8 mmol; WO 95/23609) wurden in Dichlormethan (25 mL) gelöst und bei 0°C mit Ethyl-diisopropylamin (28 mL, 163,8 mmol) mit einer 50 %igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester (24,8 mL, 117 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde auf RT erwärmt und 12 h bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit Natriumhydrogensulfatlösung (4x), Natriumhydrogencarbonatlösung (3x) und gesättigter Natriumchloridlösung (1x) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zur Abspaltung der Boc-Gruppe in Dichlormethan (95 mL) versetzt, bei RT gerührt, zur Trockne eingedampft, zweimal mit Dichlormethan kdestilliert, erneut eingengt und säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 6,6 g des gewünschten Produktes welches noch leicht lösungsmittelhaltig war.

25

b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-cyano)-thienyl]methylamid

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-OH (6,5 g, 17,5 mmol; WO 9806741) und H-Pyr-NH-CH₂-5-(2-CN)-thioph-hydrochlorid (4,72 g, 17,5 mmol) wurden in Dichlormethan (90 mL) suspendiert und mit Ethyldiisopropylamin (11,3 g, 87,5 mmol) versetzt, wobei eine klare, leicht rötliche Lösung entstand. Das Reaktionsgemisch wurde auf ca 5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer 50 %igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester (18 mL) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit verd. Natriumhydrogensulfatlösung (3x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x) und Wasser (1x) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel nach Abtrennung des Trockenmittels im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhielt 11,15 g eines leicht rötlich braunen Öls.

45

c) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-aminothiocarbonyl)-thienylmethyl]amid

- Das gemäß b) erhaltene Produkt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-CN)-thioph wurde in Pyridin (68 mL) und Triethylamin (11,5 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C gekühlt und mit Schwefelwasserstoff gesättigt (die Lösung färbte sich grün). Die Reaktionslösung stand über Nacht bei RT. Der überschüssige Schwefelwasserstoff wurde mit Stickstoff verdrängt und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Diethylether (500 mL) gelöst, mit verdünnter Natriumhydrogensulfatlösung (3x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2x) und Wasser (1x) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das gelbe zähe Rohprodukt (10,92 g) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.
- 5
- 10
- 15
- d) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-S-methyliminothiocarbonyl)-thienylmethyl]amid-hydroiodid
- 20
- Das gemäß c) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-CSNH₂)-thioph wurde in Dichlormethan (115 mL) gelöst und mit Methyliodid (14,99 g, 105,6 mmol) versetzt. Nach Rühren übers Wochenende bei RT wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhielt 12,6 g eines gelblichen festen Schaums.
- 25
- e) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat
- 30
- Das gemäß d) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI wurde mit 25,5 mL einer 10%igen Lösung von Ammoniumacetat in Methanol (2,55 g Ammoniumacetat, 38,12 mmol) versetzt. Da nach Rühren über Nacht bei RT laut DC noch Edukt vorhanden war wurden nochmals 3,0 mL einer 10 %igen Lösung von Ammoniumacetat in Methanol zugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Salze abgesaugt und das Filtrat eingeeengt, wobei 13,3 g Rohprodukt in Form eines gelben festen Schaums erhalten wurden. Das Produkt wurde in Methanol gelöst und über einen Ionenaustauscher (Fluka: Acetat auf polymerem Träger, 3,0 mmol Acetat pro g) in das entsprechende Acetatsalz überführt.
- 35
- 40
- 45

- f) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(2-amidino)-thienylmethyl]amid

Das gemäß e) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph x HJ x CH₃COOH wurde in Methylenchlorid gelöst, mit konz. Ammoniaklösung versetzt (PH 11), die wäßrige Phase mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

- g) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(2-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid

Das gemäß f) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph (1,4 g, 2,32 mmol) wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst, mit Diisopropylamin (3,0 g, 23,2 mmol) und anschließend unter Kühlung mit einem Wasserbad tropfenweise mit Chlorameisensäuremethylester (0,24 g, 2,55 mmol) in 5 ml Methylenchlorid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit Ether, Wasser und 5%iger Zitronensäure versetzt (pH 5), extrahiert, die Etherphase nochmals sauer (pH 3) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es wurden 1,7 g des Produktes als farbloser Schaum erhalten.

- h) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(2-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid

Das gemäß g) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH-COOCH₃))-thioph (1,7 g, max 2,3 mmol) wurden in einer Mischung aus 45 ml Methylenchlorid, 20 ml Dioxan und 45 ml 4N Salzsäure in Dioxan gelöst und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Vakuum einrotiert, der Rückstand mehrfach mit Ether kodestilliert und anschließend mit Ether ausgerührt. Nach dem Trocknen im Vakuum wurden 1,3 g der Titelverbindung als weißes Festprodukt erhalten. Neutrale wäßrige Lösungen des Produktes sind deutlich stabiler als saure Lösungen, da unter diesen Bedingungen die acylierte Amidinfunktion hydrolysiert wird.

FAB-MS (M+H⁺): 506

Beispiel 2:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-isobutyloxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 548

- 5** Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit Isobutylchlorformiat und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

Beispiel 3:

- 10** N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-n-hexyloxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 576

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von

- 15** t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit Hexylchlorformiat und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

Beispiel 4:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropro-

- 20** yl-[5-(2-(N-allyloxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 532

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit

- 25** Allylchlorformiat und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

Beispiel 5:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-benzyloxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl]amid-hy-

- 30** drochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 582

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit

benzylchlorformiat und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

35

Beispiel 6:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(methoxyethyloxycarbonyl)-amidino)-thienyl-

methyl]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 550

40

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit Methoxyethylchlorformiat und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

45

Beispiel 7:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(methoxyethoxyethylloxycarbonyl)-amidino)-thienylmethyl)amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 594

5 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(NH₂))-thioph mit Methoxyethoxyethylchlorformiat und anschließender Schutzgruppen-
abspaltung.

10 Beispiel 8:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)amid-hydrochlorid:

a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-
15 3,4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]-amid

Methoxyaminhydrochlorid (0,7 g, 8,38 mmol) wurden in 50 ml Me-
thanol gelöst und über einen Ionenaustauscher (Fluka: Acetat
20 auf polymerem Träger, 3,0 mmol Acetat pro g) in das ent-
sprechende Acetatsalz überführt. Zu dieser methanolischen
Lösung wurde t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-
(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI (3,0 g, 4,0 mmol; s. Beispiel 1d)
gegeben und die Reaktionsmischung 15 min auf 50°C unter Rüh-
25 ren erwärmt (DC-Kontrolle (Methylenchlorid/Aceton:9/1)). Nach
Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand chromatographisch
über Kieselgel gereinigt, wobei 1,0 g des gewünschten Produk-
tes als leicht gelbe Festsubstanz isoliert werden konnten.

30 b) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-
dehydropropyl-[5-(2-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)amid-
hydrochlorid:

Das gemäß a) erhaltene Produkt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-
35 NH-CH₂-5-(2-C=NH(NHOCH₃))-thioph (0,9 g, 1,42 mmol) wurde in
einer Mischung aus 10 ml Methylenchlorid und 5 ml 5 N Salz-
säurelösung in Ether 24 h bei Raumtemperatur unter Feuchtig-
keitsausschluß gerührt, anschließend mit 60 ml Ether versetzt
und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser wurde in
40 20 ml Wasser gelöst, 3 mal mit Essigester extrahiert und die
wäßrige Phase gefriergetrocknet. Es wurden 0,7 g der Titel-
verbindung als weißes Pulver erhalten.

FAB-MS (M+H⁺): 478

45 Beispiel 9:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(isobutyloxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 520

5 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 8 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI mit O-Isobutylhydroxylamin und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

10 Beispiel 10:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(p-methylbenzyloxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 568

15 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 8 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI mit O-(p-Methylbenzyl)-hydroxylamin und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

20 Beispiel 11:

N-(Ethylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-(N-(p-methylbenzyloxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid: FAB-MS (M+H⁺): 596

25 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 8 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI mit O-(p-Methylbenzyl)-hydroxylamin und anschließender Schutzgruppenabspaltung in Ethanol, wobei gleichzeitig eine Veresterung zum Ethylester auftrat.

30

Beispiel 12:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid:
FAB-MS (M+H⁺): 464

35

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 8 durch Umsetzung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(2-C=NH(SCH₃))-thioph x HI mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in Methylenchlorid mit Diisopropylethylamin als Hilfsbase. Die Abspaltung der Schutzgruppen er-

40 folgte in 2N-wäßriger Salzsäure bei 60°C innerhalb von 35 min.

Beispiel 13:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3.4-dehydropropyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid:

45

- a) 3,4-Dehydroprolyl-[5-(3-cyano)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 1a), wobei 2-Aminomethyl-4-cyanothiophen (WO 98/06741) eingesetzt wurde.

- b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-cyano)-thienyl]methyamid

10

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 1b).

- c) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-S-methyliminothiocarbonyl)-thienylmethyl]amid-hydroiodid

15

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 1c) und d).

20

- d) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid

25

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 8a).

- e) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid

30

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgte mit Dioxan/HCl

- f) FAB-MS (M+H⁺): 478

35

Beispiel 14:

N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid:

40

Die Synthese dieser Verbindung erfolgte durch Umsetzung der unter Beispiel 13d) aufgeführten Verbindung mit Cyclohexanol in 5M Salzsäure in Dioxan bei 50°C, wodurch die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion zum

45 Cyclohexylester erreicht wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 560

Beispiel 15:

N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid:

5 Die erfolgte analog Beispiel 14.

FAB-MS (M+H⁺): 492

Beispiel 16:

N-(Isopropoxyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-(N-(methoxy)-amidino)-thienylmethyl)]amid-hydrochlorid:

10 drochlorid:

Die erfolgte analog Beispiel 14.

FAB-MS (M+H⁺): 520

15 Beispiel 17:

N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]methylamid

a) (D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-cyano)-thienyl]-methylamid-hydrochlorid
20

H-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph-hydrochlorid (Beispiel 13a) und Boc-(D)Chg-OH wurden analog Beispiel 1b) zu Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph umgesetzt und die Boc-Schutzgruppe anschließend mit Salzsäure in Ether/Essigester abgespalten, wobei H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph-hydrochlorid als weißer Feststoff erhalten wurde.
25

b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-cyano)-thienyl]methylamid
30

Das gemäß a) erhaltene Produkt H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph-hydrochlorid (4,8 g, 11,7 mmol) wurde in 10 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 40 ml mit Ammoniak gesättigter Methylenchloridlösung versetzt, 20 min gerührt,
35 mit Magnesiumsulfat versetzt und die Feststoffe abfiltriert. Nach Einrotieren des Filtrats im Vakuum wurde mehrfach mit Methylenchlorid bis zur vollständigen Entfernung von Ammoniak kdestilliert. H-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph als Base
40 wurde in 60 ml Methylenchlorid gelöst, mit Diisopropylethylamin (6,1 g, 8,0 ml, 47 mmol) und anschließend unter Kühlung tropfenweise mit Bromessigsäure-tert.butylester (2,3 g, 11,7 mmol) in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 24 h waren laut DC (Methylenchlorid/Methanol: 9/1) 90% des Eduktes umge-
45 setzt. Die Reaktionslösung wurde mit wäßriger Salzsäure auf pH 3 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert, wobei nicht umgesetztes Edukt in der Wasserphase verblieb. Nach

Trocknen der organischen Phase und Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Methylenchlorid gelöst und mit n-Hexan ausgefällt und der Feststoff abfiltriert. Es wurden 5,2 g der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

5

- b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]methyamid

Das gemäß b) erhaltene Produkt t-BuO₂C-CH₂-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph (5,2 g, 10,7 mmol) wurde in 60 ml Methanol gelöst, mit Hydroxylamin-hydrochlorid (1,86 g, 26,7 mmol) und Diisopropylethylamin ((6,9 g, 9,15 ml, 53,4 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einrotieren der Reaktionslösung im Vakuum wurde der Rückstand in wäßriger Salzsäure bei pH 3 aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die wäßrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 eingestellt und erneut mehrfach mit Essigester extrahiert, diese organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das erhaltene Produkt wurde in möglichst wenig Methylenchlorid gelöst und mit Ether wieder ausgefällt. Es wurden 2,9 g der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

10

15

20

FAB-MS (M+H⁺): 520

25 Beispiel 18:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thienyl]methyamid-hydrochlorid

- 30 a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyamid

Eine Lösung von 5,0 g (8,5 mmol) des gemäß Beispiel 13b) erhaltenen Produkts t-BuO₂C-CH₂-N-Boc-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-CN)-thioph, 1,3 g (17 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,98 g (15,3 mmol) Diisopropylethylamin in 50 ml Ethanol wurde fünf Stunden lang auf 55 bis 60°C erwärmt. Die Lösung wurde anschließend im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhielt 4,6 g (87%) eines leicht gelblichen, amorphen Rückstandes.

35

40

45

- b) N-(tert. Butyloxycarbonyl-methylen)-N (BOC)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-{5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thienyl}methyramid-hydrochlorid
- 5 4,6 g (7,4 mmol) des in a) erhaltenen Amidoxims wurden in 30 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,3 g (8,0 mmol) Carbonyldiimidazol drei Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in
- 10 tert.-Butylmethylether aufgenommen und mit 5%iger Zitronensäure- und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Methanol/Eisessig 95/5/1) gereinigt. Es verblieben 3,8 g (79%) amorpher Rückstand.
- 15 c) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-{5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thienyl}-methyramid-hydrochlorid
- 20 Das in b) erhaltene 1,2,4-Oxadiazol-5-on (3,8 g, 5,9 mmol) wurde in 40 ml Eisessig gelöst, mit 40 ml 4n Salzsäure in 1,4-Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man destillierte das Lösungsmittel weitestgehend ab und versetzte mehrmals mit Toluol, um auch letzte Reste des
- 25 Lösungsmittels destillativ am Rotationsverdampfer entfernen zu können. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethanol/25%ige Ammoniaklösung in Wasser 50:2,5) erhielt man ein amorphes Pulver, das in einem Dioxan/Wasser-Gemisch (7:3) aufgenommen wurde. Man versetzte mit einem Äquivalent 32%iger
- 30 Salzsäure, engte zur Trockne ein, digerierte den Rückstand mit Acetonitril und erhielt 1,9 g (62%) eines weißen Pulvers. FAB-MS (M+H⁺): 489

Beispiel 19:

- 35 N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-{5-[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thienyl}methyramid-hydrochlorid

- 0,8 g (1,5 mmol) des in Bsp. 18 c) erhaltenen Produktes wurden in
- 40 50 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 5 ml einer Lösung von 4n Salzsäure in 1,4-Dioxan acht Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Man destillierte das Lösungsmittel weitestgehend ab und versetzte mehrmals mit Toluol, um auch letzte Reste des Lösungsmittels destillativ am Rotationsverdampfer entfernen zu können. Der Rück-
- 45 stand wurde mit Acetonitril digeriert und filtriert. Man erhielt 0,65 g (79%) eines weißen Pulvers.

FAB-MS (M+H⁺): 503

Beispiel 20:

N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-
5 dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid dihydrochlorid

HO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz (1,5 g, 3,24 mmol; Her-
stellung: WO 9806741, Beispiel 21) wurde in 20 ml Cyclohexanol
gelöst, mit Salzsäure in Ether (5N, 10 ml) versetzt und 6 h bei
10 60°C gerührt. Da laut DC (Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure:
100/20/5) der Umsatz noch nicht vollständig war wurden nochmals
15 ml 5N Salzsäure in Ether nachgegeben und erneut 4 h bei
60°C gerührt. Nach Einrotieren des Reaktionsgemisches im Vakuum
wurde mehrfach mit Methylenchlorid und Ether kodestilliert um an-
15 haftende Salzsäure zu entfernen. Das Produkt wurde anschließend
in wenig Methylenchlorid gelöst mit Ether ausgefällt, der Rück-
stand abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1,85 g der
Titelverbindung als weiße, hygroskopische Festsubstanz erhalten.
FAB-MS (M+H⁺): 545

20

Beispiel 21:

N-(Hexadecyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-
dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid dihydrochlorid

25 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 20 durch Veresterung
von HO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz mit 1-Hexa-
decanol, wobei die Umsetzung 4 h bei 135°C erfolgte und die
anschließende Reinigung des Reaktionsgemisches mittels Säulen-
chromatographie erfolgte (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigen-
30 dem Methanolanteil).

FAB-MS (M+H⁺): 687

Beispiel 22:

N-(Undecyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydro-
35 propyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid bishydroacetat

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 20 durch Veresterung
von HO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz mit 1-Unde-
decanol, wobei die Aufreinigung des Reaktionsgemisches mittels
40 RP- HPLC (Acetonitril, Wasser, Essigsäure Gradient) erfolgte.

FAB-MS (M+H⁺): 617

Beispiel 23:

N-((O-Methyl-tetraethoxy)-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyla-
45 lanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid bishy-
droacetat

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 20 durch Veresterung von HO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am))-thiaz mit Tetraethylenglycolmonomethylether und anschließender Reinigung des Rohproduktes über RP- HPLC (Acetonitril, Wasser, Essigsäure Gradient).

FAB-MS (M+H⁺): 653

Beispiel 24:

N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methylamid hydrochlorid

a) Boc-2-aminomethyl-thiazol 4-carboxamid

Zu einer Lösung von Boc-Glycinthioamid (370 g, 1,94 Mol) in 3,9 Liter Ethanol wurde bei 10°C Brombrenztraubensäureethylester (386 g, 1,98 Mol) zugetropft und dann für 5 h bei 20°-25°C gerührt. Anschließend gab man 299 ml einer 25%-igen wäßrigen Ammoniaklösung hinzu.

Von 940 ml dieses Gemisches (entspricht 19,9% des Gesamtvolumens) wurden 380 ml Ethanol abdestilliert, weitere 908 ml einer 25%-igen wäßrigen Ammoniaklösung hinzugefügt und 110 h bei 20 bis 25°C gerührt. Man kühlte auf 0°C, filtrierte den Feststoff ab, wusch zweimal mit Wasser und trocknete ihn. Man erhielt 60,1 g des BOC-geschützten Thiazolcarbonsäureamids mit einer HPLC-Reinheit von 97,9 Fl.-%, das entsprach einer Ausbeute über diese zwei Stufen von 60,5%.

¹H-NMR (DMSO-d₆, in ppm): 8,16 (s, 1H, Ar-H), 7,86 (t, breit, 1H, NH), 7,71 und 7,59 (2x s, breit, je 1H, NH₂), 4,42

(d, 2H, CH₂), 1,41 (s, 9H, tert. Butyl)

b) 2-Aminomethyl-4-cyano-thiazol hydrochlorid

Boc-2-aminomethyl-thiazol 4-carboxamid (75,0 g, 0,29 Mol) wurden in 524 ml Methylenchlorid suspendiert und bei -5 bis 0°C mit Triethylamin (78,9 g, 0,78 Mol) und 79,5 g (0,38 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Man rührte 1 h nach, ließ die Mischung auf 20 bis 25°C erwärmen, gab 1190 ml Wasser hinzu und trennte die Phasen. Zur organischen Phase gab man 160 ml 5 - 6 N isopropanolische Salzsäure, erwärmte für 3 h zum Sieden, ließ bei 20°- 25°C über Nacht nachrühren, kühlte für 2,5 h auf -5 bis 0°C ab und filtrierte den Feststoff. Dieser wurde mit Methylenchlorid gewaschen und getrocknet. Man erhielt 48,1 g 2-Aminomethyl-4-cyano-thiazol mit einer HPLC-Reinheit von 99,4 Fl.-%, das entspricht einer Ausbeute über diese zwei Stufen von 94,3 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , in ppm): 8,98 (s, breit, 2H, NH₂), 8,95 (s, 1H, Ar-H), 4,50 (s, 2H, CH₂)

- 5 c) 3,4-Dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazolmethyl]amid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1a) durch Kupplung von Boc-3,4-Dehydroprolin mit 2-Aminomethyl-4-cyano-thiazolhydrochlorid und anschließender Schutzgruppenabspaltung.

10

- d) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid

15 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 1b) durch Kupplung von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-OH (WO 9806741) mit H-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz-hydrochlorid.

- e) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

20

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (22,2 g, 36,7 mmol) wurden in Ethanol (250 ml) gelöst, mit Hydroxylamin-hydrochlorid (6,41 g, 92,2 mmol) versetzt und zu dieser Suspension langsam unter Kühlung (Wasserbad) Diisopropylethylamin (23,8 g, 31,6 ml, 184,5 mmol) getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung im Vakuum einrotiert, in Methylenchlorid/ Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase mit 2N-Salzsäure auf pH 3 eingestellt und extrahiert. Die organische Phase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wurde mit n-Hexan ausgerührt, wobei 22,5 g t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz als fast reiner weißer Feststoff erhalten wurden.

25

30

- 35 f) N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

40 t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz (2,0 g, 3,15 mmol) wurde in Cyclohexanol (25 ml) gelöst, mit 10 ml 5 N Salzsäure in Ether versetzt und 6 h bei 60°C gerührt. Da laut DC (Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure: 100/20/5) der Umsatz noch nicht vollständig war wurden nochmals 10 ml 5N Salzsäure in Ether nachgegeben und erneut 4 h bei 60°C gerührt. Nach Einrotieren des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde mehrfach mit Methylenchlorid und Ether kodestilliert um anhaftende Salzsäure zu entfernen. Das Produkt wurde an-

45

schließlich in wenig Methylenchlorid gelöst, mit Ether ausgefällt, der Rückstand abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es wurden 1,81 g der Titelverbindung als weiße, hygroskopische Festsubstanz erhalten.

5 FAB-MS (M+H⁺): 561

Beispiel 25:

N-(Hexadecyloxy-carbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Hexadecanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 135°C durchgeführt und die anschließende Reinigung des Reaktionsgemisches mittels Säulenchromatographie erfolgte (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil (0-10 %)).

FAB-MS (M+H⁺): 703

20 Beispiel 26:

N-(Undecyloxy-carbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Undecanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 65°C durchgeführt und die anschließende Reinigung des Reaktionsgemisches mittels Säulenchromatographie erfolgte (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil (0 bis 10 %)).

25 FAB-MS (M+H⁺): 633

Beispiel 27:

N-(Methoxyethoxy-carbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Ethylenglykolmonomethylether/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 65°C durchgeführt und die anschließende Reinigung des Reaktionsgemisches mittels Säulenchromatographie erfolgte (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil (0 bis 10 %)).

FAB-MS (M+H⁺): 537

Beispiel 28:

N-((O-Methyl-diethoxy)-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

5

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Diethylenglycolmonomethylether/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 65°C durchgeführt und die anschließende Reinigung

10 des Reaktionsgemisches mittels Säulenchromatographie erfolgte (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil (0 bis 10 %)).

FAB-MS (M+H⁺): 581

15 Beispiel 29:

N-(n-Hexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung
20 der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Hexanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 563

25

Beispiel 30:

N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Ethanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

35 FAB-MS (M+H⁺): 507

Beispiel 31:

N-(3-Fluorpropyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid
40

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 3-Fluorpropanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C
45 durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 539

Beispiel 32:

N-(Isopropoxyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

5

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Isopropanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausge-

10 fällt wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 521

Beispiel 33:

15 N-(2,2-Dimethylpropoxyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

20 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 3,3-Dimethylpropylalkohol/Dioxan mit 5 M Salzsäure bei 60°C durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 549

25

Beispiel 34:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen mit 1 M Salzsäure bei 60°C durchgeführt und das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 479

35 Beispiel 35:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-N-(cyclohexyloxycarbonyl)(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

40 HO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz (0,5 g, 1,08 mmol; Herstellung: WO 9806741, Beispiel 21) wurde in einer Mischung aus 2,5 ml Aceton und 2,5 ml Wasser suspendiert, mit Chlorameisensäurecyclohexylester (0,18 g, 1,08 mmol) und anschließend tropfenweise mit Diisopropylethylamin (0,14 g, 0,19 ml,

45 1,08 mmol) versetzt (pH 6-7), wobei das Edukt in Lösung ging. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde Aceton im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure auf pH 3 eingestellt, mit Methylenchlorid extrahiert, die

organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wurde in wenig Methylenchlorid gelöst und mit Ether ausgefällt. Es wurden 0,6 g der Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten.

5 FAB-MS (M+H⁺): 589

Beispiel 36:

N-(Propyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thiazol]methyamid

10

a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyamid

15

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (2,0 g, 3,3 mmol, Beispiel 24d) wurden in Metanol (20 ml) gelöst, mit N-Acetyl-L-cystein (0,6 g, 3,66 mmol) versetzt und unter Einleiten von Ammoniak bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes unter Rückfluß erhitzt (ca. 12 h, DC-Kontrolle: Methylenchlorid/Methanol:95/5 bzw Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure: 100/20/5). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum einrotiert, der Rückstand in verd. Salzsäure (pH 3) aufgenommen, mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase mit verd. Natronlauge alkalisiert (pH 9), mit Methylenchlorid extrahiert, diese organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 1,8 g der Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten.

20

25

30

b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thiazol]methyamid:

35

Das gemäß a) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NH₂))-thiaz (2,0 g, 3,32 mmol) wurde in 50 ml Methylenchlorid gelöst, mit Diisopropylamin (4,2 g, 32,32 mmol) und anschließend unter Kühlung mit einem Wasserbad tropfenweise mit Chlorameisensäuremethylester (0,34 g, 3,56 mmol) in 5 ml Methylenchlorid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit n-Hexan, Wasser und verd. Salzsäure (pH 3) versetzt, extrahiert, die wäßrige Phase anschließend mit Essigester extrahiert, die Essigesterphase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Es wurden 2,0 g Rohprodukt der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wurde.

40

45

- c) N-(Propyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydropropyl-[2-(4-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thiazol]-methyamid:
- 5** Das gemäß b) erhaltene Rohprodukt t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NH-COOCH₃))-thiaz (2,0 g, 2,95 mmol) wurde in einer Mischung aus 35 ml n-Propanol und 20 ml 4,5 N Salzsäure in Ether gelöst und über Nacht unter Feuchtigkeits-
- 10** ausschluß gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Vakuum einrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, rasch mit Essigester extrahiert, die wäßrige Phase bis pH 7 alkali-
- 15** siert, mehrfach mit Essigester extrahiert, diese Essigesterphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Produktes über Kieselgel (kurze Säule, Fließmittel: Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil) wurden 1,4 g der Titel-
- verbindung als weißer Feststoff erhalten.
FAB-MS (M+H⁺): 563
- 20** Beispiel 37:
N-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydropropyl-[2-(4-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thiazol]methyamid
- 25** Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 36c) aus t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NH-COOCH₃))-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und anschließender Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Cyclohexanol mit 4,5 M Salzsäure in Ether.
FAB-MS (M+H⁺): 603
- 30**
Beispiel 38:
N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydropropyl-[2-(4-(N-methoxycarbonyl)-amidino)-thiazol]methyamid
- 35** Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 36c) aus t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NH-COOCH₃))-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und anschließender Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Methanol mit 4,5 M Salzsäure in Ether.
FAB-MS (M+H⁺): 535
- 40**
Beispiel 39:
N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3.4-dehydropropyl-[2-(4-(N-cyclohexyloxycarbonyl)-amidino)-thiazol]methyamid
- 45** Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 36b) und c) aus t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NH₂))-thiaz durch Umsetzung mit Chlorameisensäurecyclohexylester und anschließender

Schutzgruppenabspaltung und Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Methanol.

FAB-MS (M+H⁺): 603

5 Beispiel 40:

N-(tert. Butyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- 10** a) (D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid

H-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz-hydrochlorid (Beispiel 24c) und Boc-(D)Cha-OH wurden analog Beispiel 1b) zu Boc-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz umgesetzt und die Boc-Schutzgruppe anschließend mit Salzsäure in Isopropanol abgespalten, wobei H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz hydrochlorid als weißer Feststoff erhalten wurde. Das Produkt wurde analog Beispiel 17b) mit Ammoniak in Methylenchlorid in die Base H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz überführt.

20

- b) N-(tert. Butyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid

Das gemäß a) erhaltene Produkt H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz wurde analog Beispiel 17b) durch Alkylierung mit Bromessigsäure-tert.-butylester zu t-BuO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz umgesetzt.

25

- 30** c) N-(tert. Butyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

Das gemäß b) erhaltene Produkt t-BuO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz und Hydroxylamin wurden analog Beispiel 24e) zu t-BuO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz umgesetzt.

35

FAB-MS (M+H⁺): 535

Beispiel 41:

40 N-(Adamantylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- a) Bromessigsäureadamantylester

45 1-Adamantol (3,0 g, 20,0 mmol) wurde in 30 ml Methylenchlorid gelöst, mit Pyridin (9,5 g, 9,6 ml, 120 mmol) versetzt, auf -10°C abgekühlt und anschließend zu dieser Lösung unter Rühren Bromessigsäurebromid (4,4 g, 22,0 mmol) in 15 ml

- Methylenchlorid getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (2 h) wurde wäßrige Zitronensäurelösung zugegeben (pH 2), extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert.
- 5** Das erhaltene Rohprodukt Ada-O₂C-CH₂-Br wurde ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Alkylierung eingesetzt.
- b) N-(Adamantylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid
- 10** Ausgehend von H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz und Ada-O₂C-CH₂-Br wurde analog Beispiel 40 Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz hergestellt.
- 15** c) N-(Adamantylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid
Ausgehend von Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz und Hydroxylamin wurde analog Beispiel 24e) Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz hergestellt
- 20** FAB-MS (M+H⁺): 613
- Beispiel 42:
N-(Adamantylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyamid bishydroacetat
- 25** Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 41b) wurde analog Beispiel 36a) mit Ammoniak und Acetylcystein in Ada-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz überführt und das erhaltene Rohprodukt mittels RP-HPLC gereinigt.
- 30** FAB-MS (M+H⁺): 597
- Beispiel 43:
N-(Hydroxyethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid
- 35** a) N-(Hydroxyethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid
- 40** H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (4,0 g, 10,3 mmol, Beispiel 40a)) wurde zusammen mit Iodethanol (1,5 ml) im 100°C heißen Ölbad 5 h gerührt. Da nach DC (Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure: 100/20/5) noch Edukt vorhanden war wurde nach dem Abkühlen mit ammoniakalischer Methylenchloridlösung die Base freigesetzt und die Reaktionsmischung erneut mit Iodethanol (1,5 ml) 2 h auf
- 45** 100°C erhitzt. Anschließend wurden im Vakuum flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand dreimal aus Ether ausgerührt. Es wurden 5,3 g der Titelverbindung als leicht gelbe

Festschubstanz erhalten, die ohne weiter Reinigung in die nachfolgende Umsetzung eingesetzt wurde.

- b) N-(Hydroxyethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-
5 [2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Das gemäß a) erhaltene Rohprodukt HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz wurde analog Beispiel 24e) mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in die entsprechende Hydroxamidinverbindung umgesetzt und anschließend mit Salzsäure in Ether in das Hydrochlorid HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz hydrochlorid überführt.

FAB-MS (M+H⁺): 465

15 Beispiel 44:

N-(Hydroxyethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-
[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid bishydroacetat

HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 43a) wurde
20 analog Beispiel 36a) mit Ammoniak und N-Acetyl-L-cystein zu HO-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz umgesetzt und das entstandene Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure: 80/20/1), wobei die Titelverbindung als farblose Festschubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 449

Beispiel 45:

N-(n-Hexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydro-
30 prolyl-[2-(4-(N-(methoxy)-amidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

- a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-
3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidothiocarbonyl)-thiazol]methyramid
35

t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 24d)) wurde analog Beispiel 1c) mit Schwefelwasserstoff in Pyridin/Triethylamin zum entsprechenden Thioamid t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CSNH₂)-thiaz umgesetzt.
40

- b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-
3,4-dehydroprolyl-[2-(4-S-methyliminothiocarbonyl)-thiazol]-
methyramid hydroiodid
45

Das aus a) erhaltene Produkt $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CSNH}_2\text{)-thiaz}$ wurde analog Beispiel 1d) mit Methyl-iodid zu $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(SCH}_3\text{))-thiaz HI}$ umgesetzt.

5

c) $N\text{-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-(methoxy)-amidino)-thiazol]methylamid}$

10 Das aus b) erhaltene Produkt $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(SCH}_3\text{))-thiaz}$ wurde analog Beispiel 8a) mit Methoxyamin zu $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-methoxyamidino)-thiaz}$ umgesetzt.

15 d) $N\text{-(Hexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-(methoxy)-amidino)-thiazol]methylamid hydrochlorid}$

20 Die Schutzgruppenabspaltung und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NHOCH}_3\text{))-thiaz}$ wurde analog Beispiel 24f) in Hexanol mit 5M Salzsäure in Ether bei 60°C durchgeführt und das erhaltene Rohprodukt durch Extraktion (Methylenchlorid/Wasser) und anschließende Fällung aus Ether gereinigt, wobei

25 die Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 577

Beispiel 46:

30 $N\text{-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-(methoxy)-amidino)-thiazol]methylamid hydrochlorid}$

Die Schutzgruppenabspaltung und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in $t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-C=NH(NHOCH}_3\text{))-thiaz}$ wurde analog Beispiel 24f) in Ethanol mit

35 5M Salzsäure in Ether bei 60°C durchgeführt und das erhaltene Rohprodukt durch Extraktion (Methylenchlorid/wenig Wasser) und anschließende Fällung aus Ether gereinigt, wobei die Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 521

40

Beispiel 47:

$N\text{-(Cyclohexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-(N-(methoxy)-amidino)-thiazol]methylamid hydrochlorid}$

45

Die Schutzgruppenabspaltung und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-C=NH(NHOCH₃))-thiaz wurde analog Beispiel 24f) in Cyclohexanol mit 5M Salzsäure in Ether bei 60°C durchgeführt und das erhaltene Rohprodukt durch Extraktion (Methylenchlorid/ wenig Wasser) und anschließende Fällung aus Ether gereinigt, wobei die Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 575

10 Beispiel 48:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-{2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thiazol}methyamid-hydrochlorid

15 Die Darstellung erfolgte ausgehend von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz (Beispiel 24d) analog Beispiel 18), wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 505

20

Beispiel 49:

N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-{2-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-yl-5-on)] thiazol}methyamid-hydrochlorid

25

Die Darstellung erfolgte ausgehend von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz (Beispiel 24d) analog Beispiel 19), wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.

30 FAB-MS (M+H⁺): 519

Beispiel 50:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-(N-Hydroxycarbonyl-methoxy)-amidino)-thienyl-

35 methyl]amid-hydrochlorid:

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte, indem man 2,47 g (3,24 mmol) des gemäß 13c) erhaltenen Produktes N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-
40 [5-(3-S-methyliminothiocarbonyl)-thienylmethyl]amid-hydroiodid in 40 ml Methanol löste, bei Raumtemperatur mit 2,86 g (19,43 mmol) Aminoxyessigsäure-tert.butylester versetzte und 20 min auf 40°C erhitzte. Man engte ein, nahm den Rückstand in Essigsäureethylester auf, wusch zweimal mit 10%iger Natriumthiosulfatlösung und
45 je einmal mit 20%iger Natriumhydrogensulfat- und gesättigter Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung wurde der Rückstand (2,5 g) säulenchromato-

graphisch gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester 1:1). Man erhielt 2,3 g eines gelblichen Öls. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgte innerhalb von drei Stunden mit Dioxan/HCl bei Raumtemperatur.

5 FAB-MS (M+H⁺): 522

Beispiel 51:

N-(n-Hexyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid

10

Zu einer Lösung von 2.5 g (4 mmol) des gemäß Beispiel 18a erhaltenen Produktes N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid in 25 ml 1-Hexanol gab man 10 ml (40 mmol)

15 einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan und erhitze das Reaktionsgemisch auf 40°C. Man rührte acht Stunden lang bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur. Obwohl kein vollständiger Umsatz erfolgt war, wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, in Diethylether

20 aufgenommen und ausgerührt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Ether, löste ihn in Methanol und überführte ihn mittels Ionentauscher ins Essigsäuresalz. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (normal phase-MPLC, Eluent: Dichlormethan/Methanol=95:5). Man erhielt 1.8 g (73%) der Titel-

25 verbindung als weißen Feststoff.

ESI-MS (M+H⁺): 548

Beispiel 52:

30 N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid

Zu einer Lösung von 2.5 g (4 mmol) des gemäß Beispiel 18a erhaltenen Produktes N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid in 25 ml Ethanol gab man 10 ml (40 mmol)

35 einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan und erhitze das Reaktionsgemisch auf 40°C. Man rührte acht Stunden lang bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur. Obwohl kein vollständiger Umsatz erfolgt war, wurde das Reaktionsgemisch

40 am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, in Diethylether aufgenommen und ausgerührt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Ether, löste ihn in Methanol und überführte ihn mittels Ionentauscher ins Essigsäuresalz. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (normal phase-MPLC, Eluent:

45 Dichlormethan/Methanol=95:5). Man erhielt 0.59g (27%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

ESI-MS (M+H⁺): 492

Beispiel 53:

N-(Cyclopentylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-
5 dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid

Zu einer Lösung von 2.5 g (4 mmol) des gemäß Beispiel 18a erhaltenen Produktes N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-
10 thienyl]-methyramid in 25 ml Cyclopentanol gab man 10 ml (40 mmol) einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan und erhitzte das Reaktionsgemisch auf 40°C. Man rührte zwei Tage lang bei dieser Temperatur. Obwohl kein vollständiger Umsatz erfolgt war, wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsver-
15 dampfer zur Trockne eingedampft, in Diethylether aufgenommen und ausgerührt. Man filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Ether, löste ihn in Methanol und überführte ihn mittels Ionentauscher ins Essigsäuresalz. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (normal phase-MPLC, Eluent: Essigsäureethyle-
20 ster/n-Hexan = 8:2). Man erhielt 1.38g (58%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

ESI-MS (M+H⁺): 532

Beispiel 54:

25 N-(Cyclohexylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]-methyramid

Die Darstellung erfolgte ausgehend von t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Chg-Pyr-NH-CH₂-5-(3-ham)-thioph (Beispiel 18a) und Cyclohexanol analog
30 Beispiel 53, wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.

ESI-MS (M+H⁺): 546

Beispiel 55:

35 N-(Cyclopropylmethyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte ausgehend von N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyami-
40 dino)-thiazol]methyramid hydrochlorid (Beispiel 34) und Cyclopropylmethanol analog Beispiel 53, wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.

ESI-MS (M+H⁺): 533

Beispiel 56:

N-(Cyclopentylloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

5 Die Darstellung erfolgte ausgehend von N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid (Beispiel 34) und Cyclopentanol analog Beispiel 53, wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.

10 ESI-MS (M+H⁺): 547

Beispiel 57:

N-[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-enyl)methyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

- a) 4-Bromomethyl-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen
4-Bromomethyl-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen wurde nach Sakamoto, Ikeda und Tsukamoto (Chem. Pharm. Bull. 1984, 32, 6, 2241-2248) aus 11.4 g 4,5-Dimethyl-2-oxo-1,3-dioxolen und 17.6 g Brom durch radikalische Bromierung dargestellt
- 20
- b) 4-Hydroxymethyl-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen
Das in a) erhaltene 4-Bromomethyl-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen wurde analog Alexander et al. (J. Med. Chem. 1996, 39, 480-86) über den Formylester als Zwischenstufe in die Titelverbindung überführt.
- 25
- c) Bromessigsäure-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-enyl)methylester
- 30
- 4-Hydroxymethyl-5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen (0.44 g, 3.4 mmol) wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit Pyridin (0.27 g, 0.3 ml, 3.4 mmol) versetzt, auf 0°C abgekühlt und anschließend unter Rühren tropfenweise mit Bromessigsäurebromid (0.68 g, 3.4 mmol), gelöst in 3 ml Dichlormethan, versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur (1,5 h) wurde das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt und mehrere Male mit wenig Wasser extrahiert, um das Pyridin abzutrennen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden
- 35
- über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt 1,3-Dioxol-2-on-4-enyl-O₂C-CH₂-Br wurde ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Alkylierung eingesetzt.
- 40

45

- d) N-[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-enyl)methyloxycarbonylmethylen]-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid
- 5** Ausgehend von H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz und 1,3-Dioxol-2-on-4-enyl-O₂C-CH₂-Br wurde analog Beispiel 40 1,3-Dioxol-2-on-4-enyl-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz hergestellt.
- 10 e)** N-[(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-enyl)methyloxycarbonylmethylen]-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid
- Ausgehend von 1,3-Dioxol-2-on-4-enyl-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz und Hydroxylamin wurde analog Beispiel 24e) 1,3-Dioxol-2-on-4-enyl-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz hergestellt
ESI-MS (M+H⁺): 591
- 20** Beispiel 58:
N-(Hydroxycarbonylmethylen)-N-(methyloxycarbonyl)(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid
- 25** Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 35 ausgehend von HO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz und Chlorameisensäuremethylester, wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 521
- 30**
Beispiel 59:
N-(Hydroxycarbonylmethylen)-N-(hexyloxycarbonyl)(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid
- 35**
Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 35 ausgehend von HO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz und Chlorameisensäurehexylester, wobei die Titelverbindung als weißes, amorphes Pulver erhalten wurde.
- 40** FAB-MS (M+H⁺): 591

Beispiel 60:

N-(Methoxyethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid dihydrochlorid

- 5 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 20 durch Veresterung von HO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz mit Ethylenglycolmonomethylether, wobei die Umsetzung bei ca 60-65°C erfolgte und die anschließende Reinigung des Reaktionsgemisches mittels Säulenchromatographie durchgeführt wurde (Kieselgel/Methylenchlorid mit steigendem Methanolanteil).
- 10 FAB-MS (M+H⁺): 521

Beispiel 61:

- N-((O-Methyl-diethoxy)-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid dihydrochlorid
- 15

- Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 20 durch Veresterung von HO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz mit Diethylenglycolmonomethylether, wobei die Umsetzung bei 60-65°C erfolgte. Nach Austausch der Chloridionen gegen Acetationen mittels Ionenaustauscher wurde die Reinigung des Reaktionsgemisches mittels HPLC (RP-Phase, Lyophilisieren der wässrigen Lösung unter Zusatz von Salzsäure) durchgeführt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.
- 20
- 25 FAB-MS (M+H⁺): 565

Beispiel 62:

- N-(6-Aminohex-1-yl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-amidino)-thiazol]methyramid x Essigsäure
- 30

- Die Darstellung von BOC-NH-(CH₂)₆-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz erfolgte zunächst analog Beispiel 41a durch Umsetzung von BOC-NH-(CH₂)₆-OH mit Bromessigsäurebromid zu BOC-NH-(CH₂)₆-OCO-CH₂-Br, welches anschließend analog Beispiel 17b bzw 40b in die Alkylierung mit H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz eingesetzt wurde. Nach Umsetzung des erhaltenen Zwischenproduktes BOC-NH-(CH₂)₆-O₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz mit (BOC)₂O zu BOC-NH-(CH₂)₆-O₂C-CH₂-(BOC)(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz wurde die Nitrilfunktion analog WO 9806741 in die Amidinfunktion überführt. Nach Schutzgruppenabspaltung mit Salzsäure in Dioxan, Austausch der Chloridionen gegen Acetationen mittels Ionenaustauscher und anschließender chromatographischer Reinigung (HPLC; RP-Phase, Lyophilisieren der wässrigen Lösung) wurde die Titel-
- 35
- 40
- 45 verbindung H₂N-(CH₂)₆-O₂C-CH₂ (D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz x

CH₃COOH als weißes Pulver erhalten.

FAB-MS (M+H⁺): 562

Beispiel 63:

- 5** N-(Decahydro-2-naphthyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

- Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Decahydro-2-naphthol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Nach Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand mit Ether ausgerührt um überschüssige Salzsäure und Alkohol zu entfernen, der Rückstand in wässriger Kaliumcarbonatlösung (pH 8) aufgelöst, mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, mit etherischer Salzsäure versetzt und einrotiert. Der Rückstand wurde mehrfach mit Ether kodestilliert und anschließend mit Ether ausgerührt, wobei C₁₀H₁₇-O₂C-CH₂ (D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 615

Beispiel 64:

- 25** N-(Cyclohexylmethyloxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

- Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Cyclohexylmethylalkohol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei C₆H₁₁-CH₂-O₂C-CH₂ (D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 575

35

Beispiel 65:

N-(4-tert. Butylcyclohexyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

40

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 4-tert. Butyl-cyclohexanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel

- 45** 63 beschrieben, wobei 4-(CH₃)₃C-C₆H₁₀-O₂C-CH₂ (D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-

2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde, die laut HPLC bzw NMR ein Gemisch aus 75% trans und 25% cis Ester darstellt.

FAB-MS (M+H⁺): 617

5

Beispiel 66:

N-(Adamant-1-yl-methyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

10

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Adamantyl-1-methylalkohol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Bei-

15 spiel 63 beschrieben, wobei C₁₀H₁₅-CH₂-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 627

Beispiel 67:

20 N-(4-tert. Butylcyclohexyl-methyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]-methyamid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 4-tert. Butyl-cyclohexyl-methylalkohol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei

25 4-(CH₃)₃C-C₆H₁₀-CH₂-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

30 FAB-MS (M+H⁺): 631

Beispiel 68:

35 N-(4-Methoxy-cyclohexyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 4-Methoxy-cyclohexanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei 4-CH₃O-C₆H₁₀-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz)x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

40 FAB-MS (M+H⁺): 591

45

Beispiel 69:

N-(Cycloheptyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung
5 der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Cycloheptanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei $C_7H_{13}-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

10 FAB-MS (M+H⁺): 575

Beispiel 70:

N-(3.3.5.5-Tetramethylcyclohexy-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]-
15 methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 3.3.5.5-Tetramethylcyclohexanol/Dioxan mit 5M
20 Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei $3.3.5.5-(CH_3)_4-C_6H_{10}-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 617

25

Beispiel 71:

N-(4-Pyranyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

30 Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in 4-Pyranylalkohol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte wie in Beispiel 63 beschrieben, wobei $4-Pyranyl-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-$

35 $(4-ham)-thiaz$ x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 563

Beispiel 72:

N-(Methyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid
40

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Methanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt
45 wurde. Durch Ausrühren aus Ether wurde $CH_3-O_2C-CH_2(D)-Cha-Pyr-NH-CH_2-2-(4-ham)-thiaz$ x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 493

Beispiel 73:

N-(n-Propyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in Propanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Durch Ausrühren aus Ether wurde CH₃-CH₂-CH₂-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 521

15 Beispiel 74:

N-(n-Butyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in n-Butanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Durch Ausrühren aus Ether wurde CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

25 FAB-MS (M+H⁺): 535

Beispiel 75:

N-(i-Butyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid hydrochlorid

30

Die Darstellung erfolgte analog Beispiel 24, wobei die Abspaltung der Schutzgruppen und die Umesterung/Veresterung der Carboxylfunktion in iso-Butanol/Dioxan mit 5M Salzsäure bei 60°C durchgeführt wurde. Durch Ausrühren aus Ether wurde

35 CH₃-CH(CH₃)-CH₂-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl als weiße Festsubstanz erhalten wurde.

FAB-MS (M+H⁺): 535

Beispiel 76:

40 N-(2.4-Dimethylpent-3-yl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyramid

a) Bromessigsäure-(2.4-dimethylpent-3-yl)-ester

45 2.4-Dimethylpentan-3-ol (4,0 g, 4,8 ml, 34,4 mmol), n-Pentan (40 ml) und Pyridin (16,3 g, 16,6 ml, 206,5 mmol) wurden in einem Kolben vorgelegt, auf -10°C abgekühlt und zu dieser Lösung langsam Bromacetyl bromid (9,0 g, 3,9 ml, 44,75 mmol)

- getropft. Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde weiteres Pentan zugesetzt, die organische Lösung nacheinander mit Wasser, 10%iger Zitronensäure und Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vor-
- 5** sichtig einrotiert. Es wurden 7.2 g $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{-Br}$ als farblose Flüssigkeit erhalten.
- b) $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz}$
 $\text{H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$ (Beispiel 40a) wurde ana-
- 10** log Beispiel 40b mit $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{-Br}$ zu
 $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-CN)-thiaz}$ alky-
- liert und anschließend mit Hydroxylamin analog Beispiel 24e zu $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-}$
- 15** (4-ham)-thiaz umgesetzt. Nach Einrotieren des Reaktionsgemisches im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Salzsäurelösung (pH 1-2) extrahiert, die das Wertprodukt enthaltende wässrige Phase anschließend auf pH 5 eingestellt und erneut mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einrotieren der Lösung
- 20** im Vakuum wurde $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{CH-O}_2\text{C-CH}_2\text{(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-2-(4-ham)-thiaz}$ als weiße Festsubstanz erhalten.
 FAB-MS (M+H⁺): 577

Beispiel 77:

- 25** N-(1-Methylcyclopentyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- Der analog 76a hergestellte Bromessigsäure-1-methyl-cyclopentylester wurde mit H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 40a)
- 30** zu (1-CH₃)C₅H₈-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz umgesetzt, welches anschließend analog Beispiel 24e in (1-CH₃)C₅H₈-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz überführt wurde. Die Isolierung des Produktes erfolgte analog Beispiel 76b.
 FAB-MS (M+H⁺): 561

35

Beispiel 78:

- N-(áá-Dicyclohexyl-methyl-oxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid
- 40** Der analog 76a hergestellte Bromessigsäure-áá-dicyclohexyl-methylester wurde mit H-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 40a) zu (C₆H₁₁)₂CH-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz umgesetzt, welches anschließend analog Beispiel 24e in (C₆H₁₁)₂CH-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz überführt
- 45** wurde. Die Isolierung des Produktes erfolgte analog Beispiel 76b.
 FAB-MS (M+H⁺): 657

Beispiel 79:

N-(tert. Butylaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- 5 a) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid
(CH₃)₃C-O₂C-CH₂-(BOC)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz
(7,0 g, 11,6 mmol; Beispiel 24d) wurden im Methylenchlorid
(70 ml) gelöst, mit Dioxan/Salzsäure (14,4 ml, 4 M) versetzt
10 und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgeölte Zwischenprodukt wurde von der Kolbenwand abgelöst und die Mischung erneut 4h gerührt. Danach wurde die Lösung im Vakuum einrotiert und mehrfach mit Ether kodestilliert. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Eluent:
15 Methylenchlorid mit steigendem Methanol-Anteil).
- b) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(BOC)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid
HO₂C-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (4,2 g, 8,7 mmol;
20 siehe a)) wurde in Methylenchlorid (40 ml) suspendiert, mit Diisopropylethylamin (11,3 g, 14,9 ml, 87,2 mmol) versetzt und zu dieser Lösung bei Raumtemperatur (BOC)₂O (3,8 g, 54,5 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) zugetropft. Nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur war die Umsetzung abgeschlossen (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum einrotiert, der Rückstand mit wässriger Salzsäure (ph 3)
25 versetzt, mehrfach mit Ether extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert wobei die Titelverbindung als weiße Festsubstanz erhalten
30 wurde.
- c) N-(tert. Butylaminocarbonyl-methylen)-(BOC)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydropropyl-[2-(4-cyano)-thiazol]methyamid.
HO₂C-CH₂-(BOC)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (1,0 g,
35 1,8 mmol; siehe b)) wurde in Methylenchlorid (47 ml) zusammen mit tert. Butylamin (5 ml, 47 mmol) gelöst, auf 5°C abgekühlt und langsam mit Propanphosphonsäureanhydridlösung in Essigester (50%ige Lösung, 1,7 ml, 2,16 mmol) bei 5°C versetzt. Nach 1h Rühren bei 10°C war laut DC Kontrolle der Umsatz
40 vollständig. Nach Einrotieren im Vakuum wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, nacheinander mit Wasser, 0,3N Salzsäurelösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert, wobei die Titelverbindung als weißer Schaum erhalten wurde.
45

- d) N-(tert.-Butylaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid
(CH₃)₃C-NH-CO-CH₂-(BOC)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz
wurde analog Beispiel 24e mit Hydroxylamin zu (CH₃)₃C-NH-
5 CO-CH₂-(BOC)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz umgesetzt, aus
welchem durch Abspaltung der Schutzgruppe mit Salzsäure in
Dioxan/Methylenchlorid die Titelverbindung als weiße Fest-
substanz erhalten wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 534

10

Beispiel 80:

N-(n-Hexylaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-
dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- 15 Die Darstellung erfolgte durch Kupplung von HO₂C-CH₂-(BOC)-(D)-
Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-CN)-thiaz (Beispiel 79b) mit n-Hexylamin,
anschließende Umsetzung mit Hydroxylamin zu CH₃-(CH₂)₅-NH-CO-
CH₂-(BOC)-(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz, welches durch
Schutzgruppenabspaltung in CH₃-(CH₂)₅-NH-CO-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-
20 CH₂-2-(4-ham)-thiaz überführt wurde.
FAB-MS (M+H⁺): 562

Beispiel 81:

- N-(Hydroxyaminocarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-
25 dehydroprolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazol]methyamid

- CH₃-O₂C-CH₂(D)-Cha-Pyr-NH-CH₂-2-(4-ham)-thiaz x HCl (1,8 g,
3,4 mmol, Beispiel 72), Methanol (20 ml), Hydroxylamin-Hydroch-
lorid (3,6 g, 54 mmol) und Diisopropylethylamin (10,5 g, 13,9 ml,
30 81 mmol) wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ab-
filtrieren der Reaktionsmischung, einrotieren im Hochvakuum (mög-
lichst vollständige Entfernung von Diisopropylethylamin), lösen
der Rückstandes in Wasser wurde das Reaktionsgemisch über eine
Ionentauschersäule in das Acetat überführt. Die späteren Fraktio-
35 nen enthielten das gewünschte Produkt mit nur einem geringen Dii-
sopropylethylammonium-Acetat Anteil, welcher durch Lyophilisieren
der Lösung entfernt wurde. HONH-OC-CH₂-(D)-Cha-Pyr-NH-
CH₂-2-(4-ham)-thiaz (1.0 g) wurde als weiße Festsubstanz erhalten.
FAB-MS (M+H⁺): 494

40

45

Beispiel 82:

N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydropropyl-[5-(3-hydroxyamidino)-thienyl]methyamid hydrochlorid

- 5 Die Darstellung erfolgte ausgehend von $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}_2-(\text{D})-\text{Chg}-\text{Pyr}-\text{NH}-\text{CH}_2-5-(3\text{-ham})\text{-thioph}$ durch Abspaltung der Schutzgruppe mit 1 M Salzsäure bei 60°C , wobei das Produkt nach Einrotieren im Vakuum aus Ether ausgefällt wurde.

FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 464

10

15

20

25

30

35

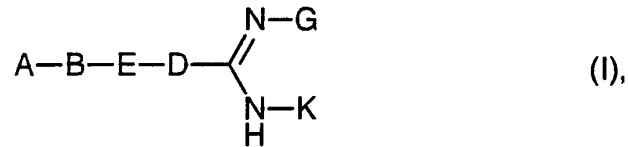
40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



10

worin A, B, D, E, G und K folgende Bedeutung besitzen:

- A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,
 R¹OOC-CH(C₂H₅)-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-, HO₃S-(CH₂)₂₋₆-, 5-Te-
 15 trazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-, R²R³N-(CH₂)₂₋₆-,
 R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, HO-(CH₂)₂₋₆-, R^{1a}S(O)C-CH₂-,
 R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-,
 wobei R² und R³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cy-
 cloalkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- sind oder R² und R³
 20 zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

- R¹: H-, C₁₋₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇₋₁₂-Bicyclo-
 25 alkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₃₋₈-Cyclo-
 alkyl-C₁₋₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidiny-, Aryl- oder
 Phenyl-C₁₋₄-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste
 optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste aus-
 gewählt aus C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder
 30 C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können, ist,
 oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in
 5-Position durch C₁₋₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein
 kann,

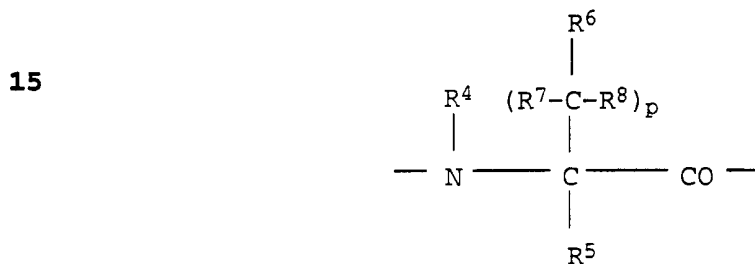
- R^{1a}: H-, C₁₋₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇₋₁₂-Bicyclo-
 35 alkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₃₋₈-Cycloal-
 kyl-C₁₋₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁₋₃-Alkyl-, wobei bis
 auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder
 verschiedene Reste ausgewählt aus C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-,
 40 NO₂-, HO- oder C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

oder

45

- R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-(CO)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b}
 C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-,
 C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cyclo-
 alkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden
 5 Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R²
 die oben angegebene Bedeutung besitzt,
 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl-
 darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben
 oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³
 10 zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

B



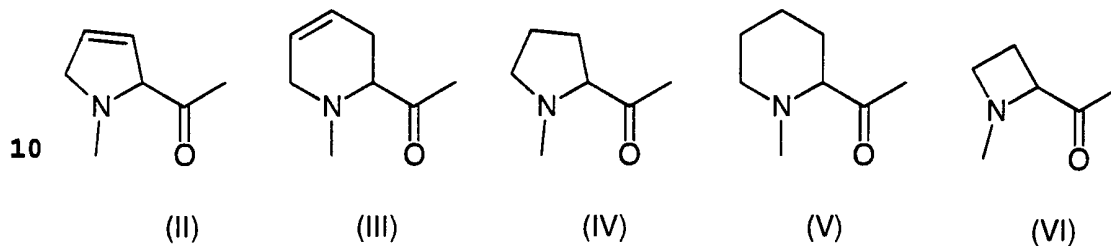
worin

- p 0, 1,
 25 R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-,
 Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei
 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder
 Cyclohexyl-CH₂- sein kann,
 30 R⁵ H-,
 R⁶ H-, C₁₋₈-Alkyl-, C₇₋₁₂-Bicycloalkyl- oder C₁₀-Tricycloalkyl-,
 Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste
 35 der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- tragen
 kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier gleiche oder ver-
 schiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann oder wobei eine oder
 zwei C-C-Einfachbindungen im Ring durch eine C=C-Doppel-
 bindung ersetzt sein können oder ein Phenylring ankondensiert
 40 sein kann,
 R⁷ H-, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder
 verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-,
 F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier
 45 gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann,

R⁸ H-, CH₃-,

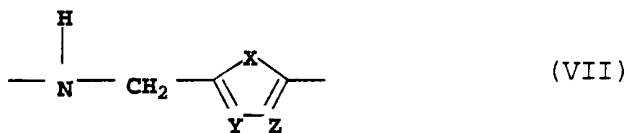
darstellen,

5 E



D

15



20 mit

X = S, O

Y = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃ und

Z = CH, C-CH₃, C-Cl, C-CF₃

25 oder X = S, O

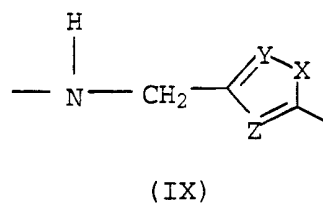
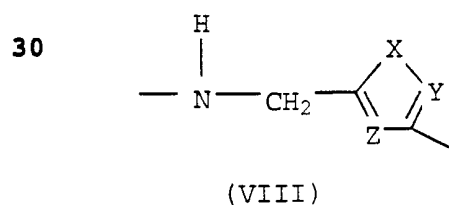
Y = N

Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

oder X = S, O

Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N,

oder D gleich



35

mit

X = S, O

Y = CH, C-CH₃ und C-CF₃

Z = CH, C-CH₃, C-Cl und C-CF₃

40

oder X = O

Y = N

Z = CH, C-CH₃, C-CF₃

oder X = O, S

Y = CH, C-CH₃, C-CF₃ Z = N

45

- G : -H, -OH, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -C(O)OR²⁰, -SR¹⁸, -C(S)SR²⁰,
 worin
- R¹⁸: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -Aryl oder
 -C₁₋₆-Alkylphenyl, welche optional bis zu drei C₁₋₄-Alkyl-,
5 CF₃-, F-, Cl-, NO₂- oder C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können
- R¹⁹: -C₁₋₃-Alkyl, -Phenyl,
- R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -CH₂CCl₃, -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl,
 -C₃₋₈-Cycloalkyl, -Phenyl oder -C₁₋₃-Alkylphenyl, welche
10 optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste aus-
 gewählt aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-
 oder C₁₋₄-Alkoxyreste tragen können, -CH₂O-C(O)R^{10a},
 -CH(CH₃)O-C(O)R^{10a}, wobei R^{10a} -C₁₋₁₀-Alkyl, -Phenyl, Benzyl-,
 -C₃₋₈-Cycloalkyl oder -CH₂-Cyclohexyl sein kann, oder -
15 C(R^{10b})₂-CH₂-O-(O)C-R^{10c}, wobei die beiden Reste R^{10b} un-
 abhängig voneinander H, CH₃ oder Ethyl sein können und
 R^{10c} -C₁₋₃-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkyl, -C₃₋₈-Cycloalkyl oder
 -C₁₋₄-Alkyl bedeutet
 darstellen,
- 20** K : H,
 oder G und K zusammen eine -C(O)O-, -C(O)S-, -C(S)S- oder
 -C(S)O- Gruppe bilden,

deren Konfigurationsisomere, Tautomere sowie deren Salze mit
25 physiologisch verträglichen Säuren,

wobei unter Beibehaltung der Bedeutungen von D folgendes gilt:

- (i)
- 30** wenn E = II oder III sowie G und K = H sind, dann haben A und B
 folgende Bedeutungen:
- A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-CH(C₂H₅)-,
35 R¹OOC-C(CH₃)₂-, R^{1a}S(O)C-CH₂-, R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-,
 R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-,
 HO₃S-(CH₂)₂₋₆-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-,
 R²R³N-(CH₂)₂₋₆-, R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, wobei R² und
40 R³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl
 sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

- R¹: C₇₋₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q- (q = 1-4), C₇₋₁₂-Bicyclo-
45 alkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₃₋₈-Cycloal-
 kyl-C₁₋₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, wobei alle genannten
 Reste optional bis zu vier C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-,

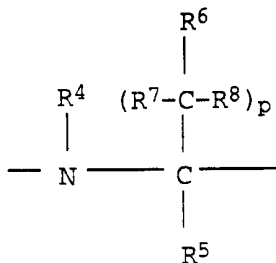
HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl- oder Aryl- substituiert sein kann,

5 R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q- (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei C₁-C₄-Alkyl-,
10 CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder

R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR₂-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-,
15 C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind, und R² die oben angegebene Bedeutung besitzt,
20 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, wobei R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

B

25



30

worin

35 p 0,1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

40 und R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

45

(ii)

wenn E = II oder III sowie G und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen

5

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

worin

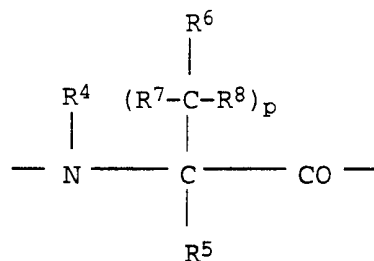
10

R^1 : H-, C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Phenyl- C_1-C_4 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C_1-C_4 -Alkyl-, CF_3- , F-, Cl-, NO_2- , HO- oder C_1-C_4 -Alkoxyreste tragen können, ist,

15

B

20



25 worin

p 0, 1,

R^4 R^9OOC- mit $R^9 = C_7-16$ -Alkyl-, $R^{10}C(O)-O-CH_2-$,
 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, wobei R^{10} C_1-C_4 -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-,
 C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Cyclohexyl- CH_2- sein kann,

30 und R^5 , R^6 , R^7 und R^8 dasselbe wie oben bedeuten;

(iii)

wenn E = II oder III sowie G = $-OH$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-C(O)OR^{20}$,
 35 $-SR^{18}$, $-C(S)SR^{20}$, wobei R^{18} , R^{19} und R^{20} dasselbe bedeuten wie oben,
 und K = H darstellen oder G und K zusammen eine $-C(O)O-$, $-C(O)S-$,
 $-C(S)S-$ oder $-C(S)O-$ Gruppe bilden, dann haben A und B folgende
 Bedeutungen:

40 A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, C_{1-4} -Alkyl- $SO_2-(CH_2)_{2-6}-$, $HO_3S-(CH_2)_{2-6}-$,
 5-Tetrazolyl- $(CH_2)_{1-6}-$, C_{1-4} -Alkyl- $O-(CH_2)_{2-6}-$, $R^2R^3N-(CH_2)_{2-6}-$,
 $R^2S-(CH_2)_{2-6}-$, $R^2R^3NSO_2-(CH_2)_{2-6}-$, $HO-(CH_2)_{2-6}-$, $R^{1a}S(O)C-CH_2-$,
 $R^{1a}O(S)C-CH_2-$, $R^2R^3N(O)C-CH_2-$, $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$,

45 $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, wobei R^2 und R^3 unabhängig voneinander H,

C₁-C₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

5

R¹: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidiny-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

15

R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

20

oder

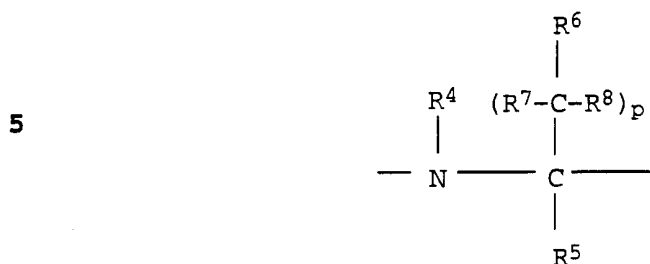
25 R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR₂-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben angegebene Bedeutung besitzt, R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

35

40

45

B



10

worin

p 0, 1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

15 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Cyclohexyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

20 (iv)

wenn E = IV, V oder VI sowie G = H oder OH und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen:

25 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-, R¹OOC-CH(C₂H₅)-, R^{1a}S(O)C-CH₂-, R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-, wobei R² und R³ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

30

worin

R¹: C₇-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei alle genannten Reste optional bis

35 zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

40

45

R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C[-O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

oder

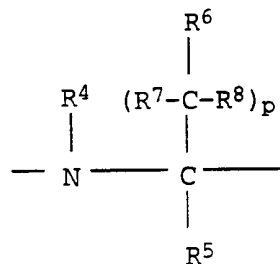
10 R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben genannte Bedeutung besitzt,

15 R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

20

B

25



30

worin

p 0,1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

35 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

40

45

(v)

wenn E = IV, V oder VI sowie G = H oder OH und K = H sind, dann haben A und B folgende Bedeutungen:

5

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, $HO-(CH_2)_{2-6}-$,

worin

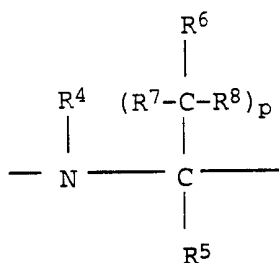
10

R^1 : H-, C_1-C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Phenyl- C_1-C_4 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei C_1-C_4 -Alkyl-, CF_3- , F-, Cl-, NO_2- , HO- oder C_1-C_4 -Alkoxyreste tragen können, ist

15

B

20



25

worin

p 0,1,

R^4 R^9OOC- mit $R^9 = C_{7-16}$ -Alkyl-, $R^{10}C(O)-O-CH_2-$,
 $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)-$, wobei R^{10} C_1-C_4 -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-,
 C_3-C_8 -Cycloalkyl- oder Cyclohexyl- CH_2- sein kann,

30

darstellen und

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 dasselbe wie oben bedeuten;

(vi)

35

wenn E = IV, V oder VI sowie G = $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-C(O)OR^{20}$,
 $-SR^{18}$, $-C(S)SR^{20}$, wobei R^{18} , R^{19} und R^{20} dasselbe bedeuten wie oben,
und K = H darstellen oder G und K zusammen eine $-C(O)O-$, $-C(O)S-$,
 $-C(S)S-$ oder $-C(S)O-$ Gruppe bilden, dann haben A und B folgende

40 Bedeutungen:

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 $R^1OOC-CH(C_2H_5)-$, $HO-CH_2-CH_2-$, $R^{1a}S(O)C-CH_2-$, $R^{1a}O(S)C-CH_2-$,
 $R^2R^3N(O)C-CH_2-$, $R^2R^3N-O-CO-CH_2-$, $R^2N(OH)-CO-CH_2-$, wobei

45

R^2 und R^3 unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl oder

C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine C₄₋₆-Alkylenkette bilden,

worin

5

R¹: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₁₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

10

15

R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl-, CF₃-, F-, Cl-, NO₂-, HO- oder C₁-C₄-Alkoxyreste tragen können, ist,

20

oder

25

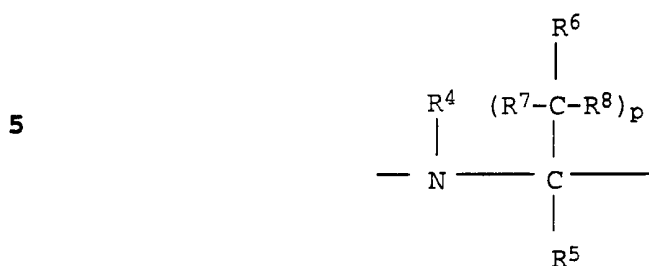
R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₃-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₆-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben genannte Bedeutung besitzt, R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyldarstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine C₄-C₆-Alkylenkette bilden,

35

40

45

B



10

worin

p 0,1,

R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹ = C₁₋₁₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁-C₄-Alkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei

15

R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

darstellen und

R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ dasselbe wie oben bedeuten;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, wobei A, B, C, D, E, G, K folgende Bedeutungen besitzen

25 A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-, R^{1a}S(O)C-CH₂-, R^{1a}O(S)C-CH₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, R²R³N-O-CO-CH₂-, R²N(OH)-CO-CH₂-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-, HO₃S-(CH₂)₂₋₆-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-, R²R³N-(CH₂)₂₋₆-, R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, wobei R² und R³ unabhängig

30

voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl sind oder R² und R³ zusammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

worin

35 R¹: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, H₃C-[O-CH₂-CH₂]_q (q = 1-4), C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Pyranyl-, Piperidinyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt

40

aus CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können, ist, oder R¹ 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in 5-Position durch C₁-C₆-Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

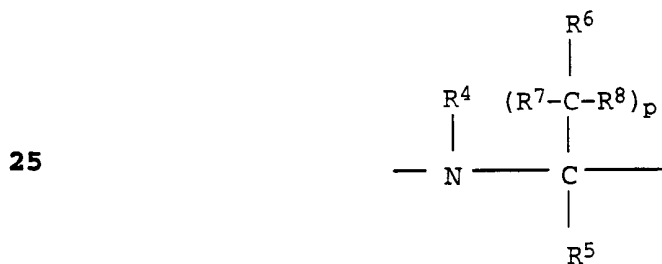
45

- 5** R^{1a}: H-, C₁-C₁₆-Alkyl-, C₇-C₁₂-Bicycloalkyl-, C₁₀-Tricycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können, ist,

oder

- 10** R¹: R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})₂-, R^{1b}-C(O)NR²-C(R^{1c})₂-, wobei R^{1b} C₁-C₄-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkyloxy-, C₅-C₈-Cycloalkyl-C₁-C₃-Alkyloxy-, C₅-C₈-Cycloalkoxy-, Aryl- oder Phenyl-C₁-C₃-Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H, CH₃ oder C₂H₅ sind und R² die oben angegebene Bedeutung besitzt,
- 15** R²OOC-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl-, R²R³N-C₂-C₆-Alkyl- darstellt, und worin R² und R³ dasselbe bedeuten wie oben oder, wenn R¹ R²R³N(O)C-C₁-C₆-Alkyl- darstellt, R² und R³ zusammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

20 B



30 worin

p 0, 1,

35 R⁴ H-, R⁹OOC- mit R⁹= C₁-₁₆-Alkyl-, C₃-₈-Cycloalkyl-, R¹⁰C(O)-O-CH₂-, R¹⁰C(O)-O-CH(CH₃)-, wobei R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl- oder Cyclohexyl-CH₂- sein kann,

R⁵ H-,

R⁶ C₁-₈-Alkyl-, C₅-₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier Methylreste tragen kann, Bicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Norbornyl-, Adamantyl-, Indanyl-, Decalinyl-,

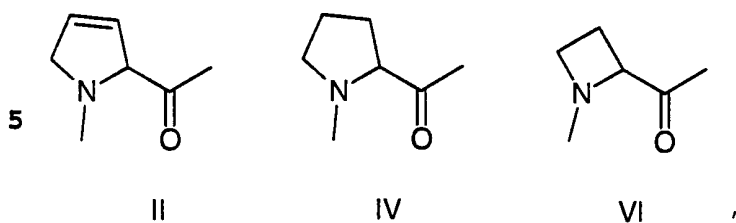
40 R⁷ H,

R⁸ H,

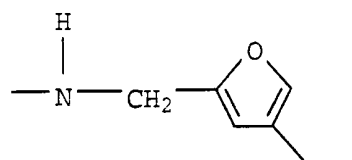
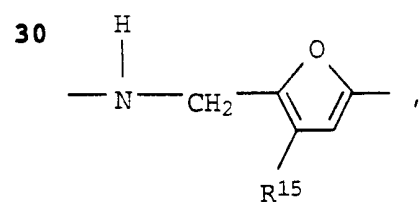
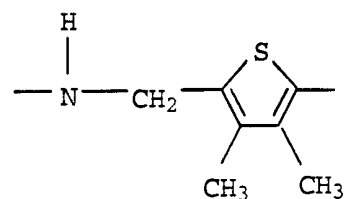
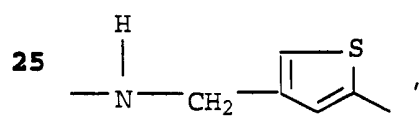
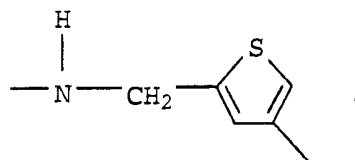
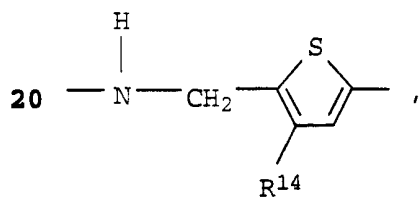
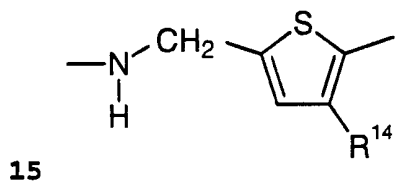
darstellen

45

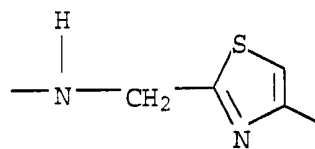
E



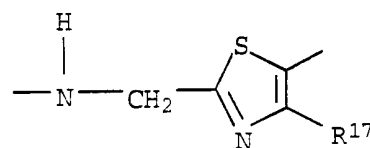
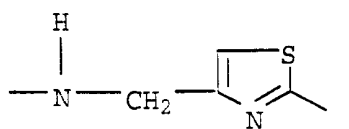
10 D

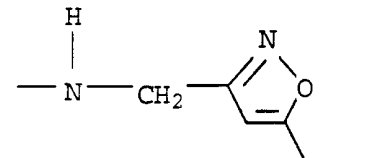
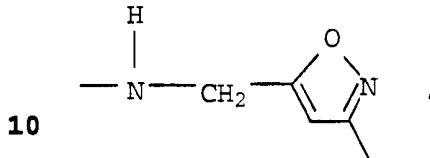
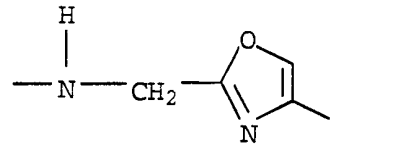
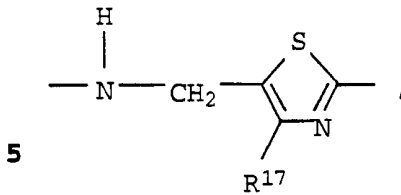


35



40





worin

R¹⁴: H, CH₃, Cl

15 R¹⁵: H, CF₃,

R¹⁷: H, CH₃, CF₃

darstellen,

G : H, -OH, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -C(O)OR²⁰,

20 worin

R¹⁸: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁-C₃-Alkyl-C₃-C₈-Cycloalkyl, -C₁-C₃-Alkylphenyl, welches optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl-, oder Methoxyreste tragen kann,

R¹⁹: -C₁₋₃-Alkyl,

25 R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -CH₂CCl₃, -C₁-C₃-Alkyl-C₅-C₈-cycloalkyl, -C₅-C₈-Cycloalkyl, -Phenyl oder -C₁-C₃-Alkylphenyl, welche optional bis zu drei CH₃-, CF₃-, F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, -CH₂O-C(O)R^{10a}, -CH(CH₃)O-C(O)R^{10a}, wobei R^{10a} -C₁-C₈-Alkyl, -Phenyl, -Benzyl, -C₅-C₈-Cycloalkyl oder -CH₂-Cyclohexyl sein kann, oder -C(R^{10b})₂-CH₂-O-(O)CR^{10c}, wobei

30 die Reste R^{10b} unabhängig voneinander H oder CH₃ sein können und R^{10c} -C₁-C₃-Alkyl-C₅-C₈-cycloalkyl, -C₅-C₈-Cycloalkyl oder -C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

darstellen oder

35 K = H oder G und K zusammen eine -C(O)O- oder -C(O)S- Gruppe bilden.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A, B, C, D, E, G und K folgende Bedeutungen besitzen

40

A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-, R²R³N(O)C-CH₂-, C₁₋₄-Alkyl-SO₂-(CH₂)₂₋₆-, 5-Tetrazolyl-(CH₂)₁₋₆-, C₁₋₄-Alkyl-O-(CH₂)₂₋₆-, R²R³N-(CH₂)₂₋₆-, R²S-(CH₂)₂₋₆-, R²R³NSO₂-(CH₂)₂₋₆-, wobei R² und R³ unabhängig voneinander H oder C₁-C₄-Alkyl sind,

45

worin

5 R^1 : H-, C_1 - C_{16} -Alkyl-, $H_3C-[O-CH_2-CH_2]_q$ ($q = 1-4$), C_{10} -Tricycloalkyl-, C_5 - C_8 -Cycloalkyl-, C_5 - C_8 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -Alkyl-, Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optional bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH_3 -, CF_3 -, F-, Cl-, HO- oder Methoxyreste tragen können, ist, oder R^1 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl- darstellt, das in 5-Position durch C_1 - C_3 -Alkyl oder Aryl substituiert sein

10 kann,

oder

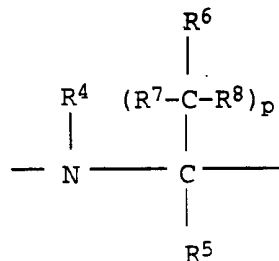
15 R^1 : $R^{1b}-C(O)O-C(R^{1c})_2$ -, wobei R^{1b} C_1 - C_4 -Alkyl-, C_5 - C_8 -Cycloalkyl-, C_1 - C_4 -Alkyloxy-, C_5 - C_8 -Cycloalkyloxy- oder Phenyl- C_1 - C_3 -Alkyl- sein kann, die beiden Reste R^{1c} unabhängig voneinander H oder CH_3 sind,

$R^2OOC-C_1-C_6$ -Alkyl-, $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -Alkyl-, $R^2R^3N-C_2-C_6$ -Alkyl- darstellt, und worin R^2 und R^3 dasselbe bedeuten wie oben

20 oder, wenn R^1 $R^2R^3N(O)C-C_1-C_6$ -Alkyl- darstellt, R^2 und R^3 zusammen eine Butylen- oder Pentylenkette bilden,

B

25



30

worin

p 0, 1,

35 R^4 H-, R^9OOC - mit $R^9 = C_1$ - C_{16} -Alkyl-, C_5 - C_8 -Cycloalkyl-, $R^{10}C(O)-O-CH_2$ -, $R^{10}C(O)-O-CH(CH_3)$ -, wobei R^{10} C_1 - C_4 -Alkyl- sein kann,

R^5 H-,

R^6 C_1 - C_8 -Alkyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-,

40 Bicyclo[2.2.2]octyl-, Bicyclo[2.2.1]heptyl-, Norbornyl-, Adamantyl-, Indanyl-, Decalinylnyl-,

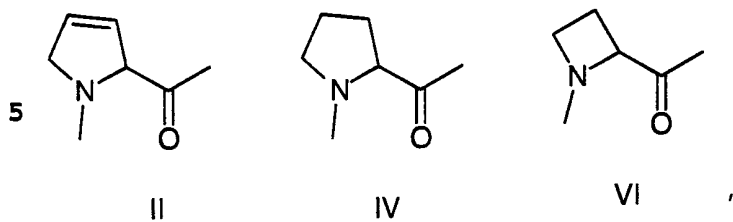
R^7 H,

R^8 H,

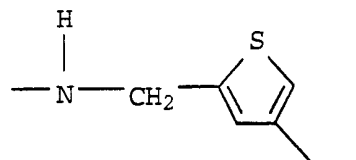
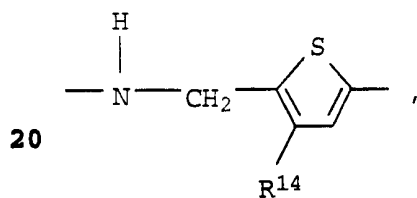
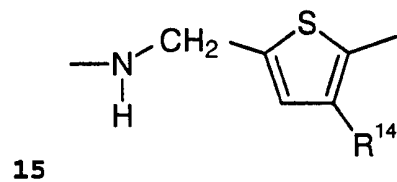
darstellen

45

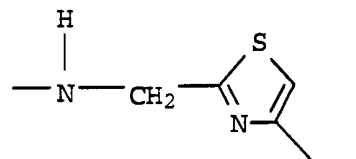
E



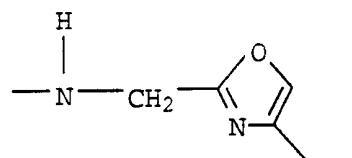
10 D



25



30



worin

35 R^{14} : H, CH_3 , Cl
darstellen,

G: H, -OH, $-OR^{18}$, $-C(O)OR^{20}$,
worin

40 R^{18} : $-C_{1-8}$ -Alkyl, $-C_{1-3}$ -Alkyl- C_3-C_8 -Cycloalkyl, $-C_{1-3}$ -Alkylphenyl,
welches optional bis zu drei CH_3 -, CF_3 -, F-, Cl-, oder Methoxy-
reste tragen kann

R^{20} : $-C_{1-8}$ -Alkyl, $-C_{1-3}$ -Alkyl- C_5-C_8 -cycloalkyl, $-C_5-C_8$ -Cycloalkyl
oder $-C_{1-3}$ -Alkylphenyl, welche optional bis zu drei CH_3 -,

45 CF_3 -, F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, $-CH_2O-C(O)R^{10a}$,
 $-CH(CH_3)O-C(O)R^{10a}$, wobei R^{10a} $-C_{1-4}$ -Alkyl, -Benzyl,
 $-C_5-C_8$ -Cycloalkyl oder $-CH_2$ -Cyclohexyl sein kann,

darstellen,

K = H ist

oder G und K zusammen eine-C(O)O- oder -C(O)S- Gruppe bilden.

- 5 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, wobei A, B, C, D, E, G und K folgende Bedeutungen besitzen

A: $R^1OOC-CH_2-$, $R^1OOC-CH_2-CH_2-$, $R^1OOC-CH(CH_3)-$, $R^1OOC-C(CH_3)_2-$,
 10 C_{1-4} -Alkyl- $SO_2-(CH_2)_{2-4}-$, 5-Tetrazolyl- $(CH_2)_{1-3}-$, C_{1-4} -Al-
 $kyl-O-(CH_2)_{2-4}-$, $H_2N-(CH_2)_{2-3}-$, $CH_3-NH-(CH_2)_{2-3}-$,
 $(CH_3)_2N-(CH_2)_{2-3}-$, $H_2NSO_2-(CH_2)_{2-4}-$, $CH_3-NHSO_2-(CH_2)_{2-4}-$,

worin

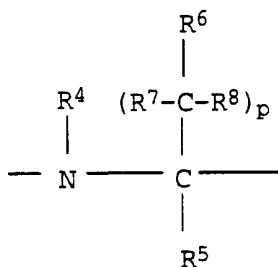
- 15 R^1 : H-, C_1-C_8 -Alkyl-, C_5-C_8 -Cycloalkyl-, C_5-C_8 -Cycloal-
 kyl- C_1-C_3 -Alkyl-, wobei bis auf H alle genannten Reste optio-
 20 nal bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt
 aus CH_3- , CF_3- , F-, Cl- oder Methoxyreste tragen können, ist,
 oder R^1 2-Oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl- darstellt, das in
 5-Position durch C_1-C_3 -Alkyl oder Aryl substituiert sein kann,

oder

- 25 R^1 : $R^{1b}-C(O)O-CH_2-$, $R^{1b}-C(O)O-CH(CH_3)-$, wobei R^{1b} C_1-C_4 -Alkyl-,
 C_5-C_8 -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkyloxy- oder C_5-C_8 -Cycloalkyloxy-
 sein kann

B

30



35

worin

p 0, 1,

R^4 H-,

40 R^5 H-,

R^6 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,

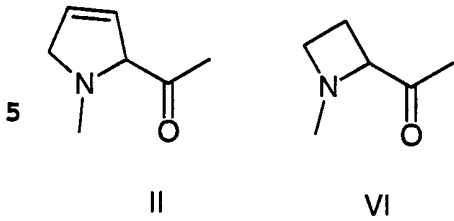
R^7 H,

R^8 H,

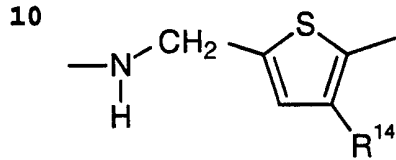
darstellen

45

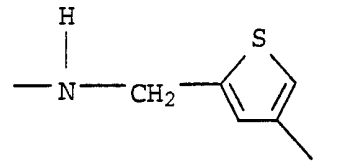
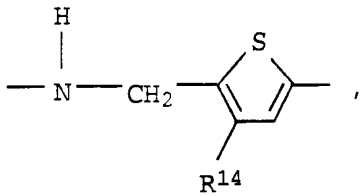
E



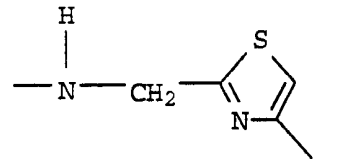
D



15



25



worin

R¹⁴: H, CH₃, Cl

darstellen,

30

G: -OH, -C(O)OR²⁰,

worin

R²⁰: -C₁₋₈-Alkyl, -C₁₋₃-Alkyl-C₅₋₈-cycloalkyl, -C₅₋₈-Cycloalkyl,

darstellen,

35

K = H ist.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 4, wobei A, B, C, D, E, G und K folgende Bedeutungen besitzen

40

A: R¹OOC-CH₂-, R¹OOC-CH₂-CH₂-, R¹OOC-CH(CH₃)-, R¹OOC-C(CH₃)₂-,

worin

45

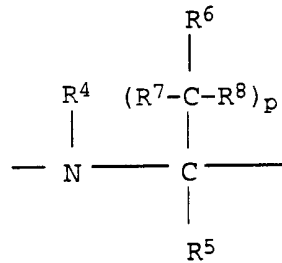
132

R¹: C₁-C₈-Alkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-, C₅-C₈-Cycloalkyl-CH₂-Alkyl-, wobei alle genannten Reste optional bis zu vier gleiche oder verschiedene Reste ausgewählt aus CH₃- oder Methoxyreste tragen können, ist,

5

B

10



15 worin

p 0,1,

R⁴ H-,

R⁵ H-,

R⁶ Cyclohexyl,

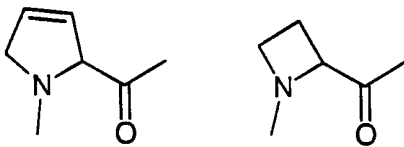
20 R⁷ H,

R⁸ H,

darstellen

E

25



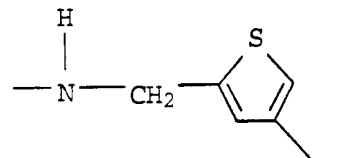
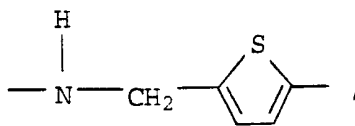
30

II

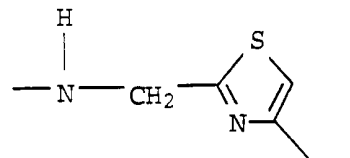
VI

D

35



40



45 darstellen,

G: -OH,

darstellen,
K = H ist.

6. Arzneimittel, enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfs-
5 stoffen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach
10 einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach
15 einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe von
 - Krankheiten, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Thrombin beruht,
 - 20** - Krankheiten, deren Pathomechanismus auf der thrombinabhängigen Aktivierung von Rezeptoren und Signaltransduktionen beruht,
 - Krankheiten, die mit Stimulation oder Inhibition von Genexpressionen in Körperzellen einhergehen,
25
 - Krankheiten, die auf der mitogenen Wirkung von Thrombin beruhen,
 - 30** - Krankheiten, die auf einer thrombinabhängigen Kontraktilitäts- und Permeabilitätsveränderung von Epithelzellen beruhen,
 - thrombinabhängige, thromboembolische Ereignisse,
35
 - disseminierte intravasale Koagulation (DIC),
 - Reokklusion und zur Verkürzung der Reperfusionszeit bei Komplikation mit Thrombolytika,
40
 - das Auftreten von früher Reokklusion und später Restenose nach PTCA,
 - die thrombinabhängige Proliferation von Glattmuskelzellen,
45
 - die Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS,

- das Tumorwachstum sowie gegen die Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen.

- 9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach
5 einem der Ansprüche 1 bis 5 als Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels für orale oder parenterale Gabe.

- 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I nach
10 einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Arzneimitteln mit einer Verbesserung der Resorption im Gastro-Intestinaltrakt oder einer Abflachung der Amplitude des Plasmakonzentrationszeitprofils über dem Dosisintervall oder einer Verlängerung der Wirkdauer des Wirkstoffes, wobei jeweils mit dem pharmakologisch aktiven Wirkstoff verglichen wird.
15

- 20

- 25

- 30

- 35

- 40

- 45