

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Juni 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/067909 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/17 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HALLAND, Nis** [DK/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHREUDER, Herman** [NL/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/010101

(74) **Anwalt: THEN, Johann**; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. November 2007 (22.11.2007)

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) **Angaben zur Priorität:**
10 2006 057 413.3
6. Dezember 2006 (06.12.2006) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **KALLUS, Christopher** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BROENSTRUP, Mark** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CZECHTIZKY, Werngard** [AT/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **EVERS, Andreas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **FOLLMANN, Markus** [DE/DE];

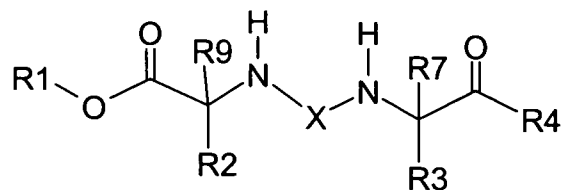
(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) **Title:** UREA AND SULFAMIDE DERIVATIVES AS TAFIA INHIBITORS

(54) **Bezeichnung:** HARNSTOFF- UND SULFAMIDDERIVATE ALS INHIBITOREN VON TAFIA



or fibrotic changes.

(I) (57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula (I) which are inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Said compounds of formula (I) are suitable for producing medicaments used for the prevention, secondary prevention, and treatment of one or several diseases associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability,

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor sind. Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe, Sekundärprävention und Therapie von einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

WO 2008/067909 A2

Harnstoff- und Sulfamidderivate als Inhibitoren von TAFIa

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I, die das Enzym TAFIa (aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor) inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Das Enzym TAFIa entsteht beispielsweise durch Thrombinaktivierung aus dem Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor-Zymogen (TAFI). Das Enzym TAFI wird auch als Plasma Procarboxypeptidase B, Procarboxypeptidase U oder als Procarboxypeptidase R bezeichnet und ist ein Carboxypeptidase B ähnliches Proenzym (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, Seiten 2511 – 2518).

Während einer Gerinnungsbildung wird Thrombin als das Endprodukt der Koagulationskaskade generiert und induziert die Konversion von löslichem Plasmafibrinogen zu einer unlöslichen Fibrinmatrix. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den endogenen Fibrinolyse-Inhibitor TAFI. Aktiviertes TAFI (TAFIa) entsteht also während der Thrombusbildung und der Lyse aus dem Zymogen TAFI unter der Einwirkung von Thrombin; Thrombomodulin im Komplex mit Thrombin verstärkt diesen Effekt etwa 1250 fach. TAFIa spaltet basische Aminosäuren am carboxy-Ende des Fibrins. Der Verlust der carboxy-terminalen Lysine als Bindestellen für Plasminogen führt dann zu einer Inhibition der Fibrinolyse. Effektive Inhibitoren von TAFIa verhindern den Verlust dieser hoch affinen Lysin-Bindestellen für Plasminogen und unterstützen auf diese Weise die endogene Fibrinolyse durch Plasmin: TAFIa Inhibitoren wirken profibrinolytisch.

Um die Hämostase im Blut aufrechtzuerhalten, haben sich Mechanismen ausgebildet, die zur Blutgerinnung und zur Auflösung von Gerinnseln führen; diese stehen in einem Gleichgewicht. Wenn ein gestörtes Gleichgewicht die Koagulation begünstigt, entsteht Fibrin in größeren Mengen, so dass pathologische Vorgänge der Thrombusbildung zu schweren Krankheitsbildern im Menschen führen können.

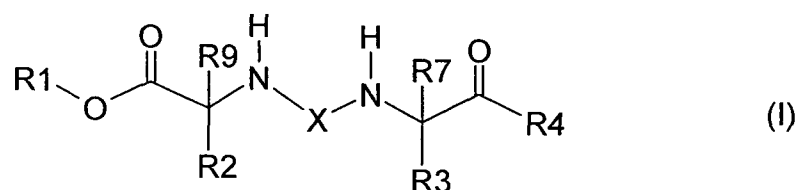
Genauso wie eine überschießende Koagulation zu schwerwiegenden thrombotisch bedingten Krankheitsbildern führen kann, besitzt eine antithrombotische Behandlung

das Risiko von nicht erwünschten Blutungen durch eine Störung der Bildung eines notwendigen hämostatischen Pfropfs. Die Hemmung von TAFIa verstärkt – ohne die Koagulation und die Plättchenaggregation zu beeinflussen - die endogene Fibrinolyse d.h. das gestörte Gleichgewicht wird zugunsten der Fibrinolyse verschoben. So kann sowohl dem Aufbau eines klinisch relevanten Thrombus entgegengewirkt, als auch die Lyse eines schon bestehenden Gerinnsels verstärkt werden. Andererseits wird der Aufbau eines hämostatischen Pfropfs nicht beeinträchtigt, sodass eine Blutungsdiathese eher nicht zu erwarten ist (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, Seiten 1566 – 1574).

Inhibitoren von TAFIa sind bereits in der Internationalen Anmeldung WO2005/105781 beschrieben worden.

Die erfindungsgemäßen TAFIa Inhibitoren eignen sich für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Sie können zur Sekundär-Prevention eingesetzt werden und eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindung der Formel I



und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen, wobei

X für -C(O)- oder -SO₂- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl}$ oder
- 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ steht,

R2 für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

A1 für 1) $-(CH_2)_n\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

2) $-NH\text{-(}CH_2\text{)}_n\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

10 3) $-NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl-}(CH_2)_n\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

4) $-NH((C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl-})(CH_2)_n\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5) $-O\text{-(}CH_2\text{)}_n\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

15 6) $-(CH_2)_n\text{-SO}_x\text{-}$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)\text{-Alkyl}$, Halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert sind,

2) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$,

25 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-NH}_2$,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

8) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, oder

5 9) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$,

10 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,

5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

15 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,

7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,

8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-O-PG}$,

9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-C(O)-O-PG}$ oder

20 11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

25 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

- 4) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$, $-C(O)\text{-N(R8)}_2$ oder $-O\text{-}(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
 - 5) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,
 - 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkyl-N(R5)-PG}$,
 - 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
 - 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkyl-O-PG}$,
 - 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-R11}$,
 - 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkyl-C(O)-O-PG}$,
 - 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-O\text{-}(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
 - 12) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$,
 - 13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH}_2$,
 - 14) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-}(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
 - 15) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13}$, oder
 - 16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert oder durch PG oder durch $-N(R5)_2$ substituiert ist, stehen,
- oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R11}$, Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R5 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion steht,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R8 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

5 R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig

10 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-OH$ oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert

oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13,

Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

15 $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

20 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder

25 Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-C(O)-$ steht.

30 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei

X für -SO₂- steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für -C(O)- steht,

- 5 R1 für 1) Wasserstoffatom oder
2) -(C₁-C₄)-Alkyl, steht,
- R2 für 1) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂,
2) -(C₀-C₄)-Alkylen-Pyridyl-NH₂,
3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Piperidiny-NH₂,
10 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-Thiazolyl-NH₂,
5) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,
6) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-NH₂,
7) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,
8) -(C₀-C₄)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,
15 9) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl
unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei-
oder dreifach durch R15 substituiert ist,
10) -(C₀-C₄)-Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl,
11) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch
20 -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15
substituiert ist, oder
12) -(C₁-C₄)-Alkylen-SO_x-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂ worin x die ganze Zahl Null,
1 oder 2 bedeutet, steht,
- R3 für 1) -(C₁-C₄)-Alkyl,
25 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
3) -(C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei-
oder dreifach durch R15 substituiert ist,
4) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-PG,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-O-PG,

7) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

5 wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,
R₄ für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

10 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R₁₁,
Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R₁₁ oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert
ist,

15 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
R₁₁, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R₁₁ oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl
substituiert ist,

20 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges
heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in
ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die
ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
R₁₁, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R₁₁ oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl
25 substituiert sind,

6) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R₁₁, Halogen,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R₁₁ oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

30 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch

R11, Halogen, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R11}$, $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH}_2$,

5 10) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13}$,

12) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R11}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

10 13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11}$, oder

14) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R11}$,
 15 Halogen, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

20 1) Wasserstoffatom,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-\text{OH}$ oder $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

25 4) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R13}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl-O-R13}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$ substituiert ist,

5) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-C(O)-N(R13)}_2$ oder

- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,
 R13 für 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,
 5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder
 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht,
 R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und
 R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder
 Halogen steht.

10

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei
 X für $-C(O)-$ steht,

- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
 15 R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,
 20 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl
 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15
 substituiert ist,
 25 9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, oder
 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder
 12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O- (C_1-C_4) -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

10 R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist

15 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder

20 $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl,

25 Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxathiolanyl, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholiny, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- R_{11} , $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

- 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 5 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,
- 12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
- 10 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder
- 14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,
- oder die beiden Reste R_6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden
- 15 sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,
- R_7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,
- 20 R_9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,
- R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
- 25 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder
- 30 Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig

voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

$-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

5 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht, und

R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

10 R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-C(O)-$ steht,

15 R₁ für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R₂ für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

20 4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $O-NH-C(=NH)-NH_2$,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,

25 9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl- NH_2 ,

11) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder

12) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen- $S-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , steht,

R₃ für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

- 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$,
- 3) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-OH$ substituiert ist,
- 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-}(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$,
- 5) Wasserstoffatom steht,

R₄ für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Tetrahydro-naphthalenyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl substituiert ist,
- 4) $-C(R_{11})(R_{12})\text{-Adamantanyl}$,
- 5) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH-CH}(R_{12})\text{-R}_{13}$,
- 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidiny, Pyridiny, Pyrrolidiny, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,
- 7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C}(R_{11})(R_{12})\text{-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 9) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH}_2$,
- 10) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH-CH}(R_{12})\text{-CH}_2\text{-OH}$,
- 11) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-\text{O-}(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,

12) $-\text{CH}(\text{R}_{11})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{-Bicyclo}[3.1.1]\text{heptanyl}$, wobei
Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch
 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

5 14) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}-\text{O}-\text{R}_{11}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, Phenyl oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert
ist,

15) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, oder

10 16) $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden
sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe
Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei
der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

15 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{11}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}-\text{O}-\text{R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

20 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-\text{Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-\text{OH}$, Halogen oder
 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
25 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adaman-
tanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl
oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{13}$
oder Phenyl substituiert ist, oder

30 5) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

- R13 für 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,
 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder
 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

- 10 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-SO_2-$ steht,

- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

- 15 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Piperidinyl- NH_2 ,
 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Thiazolyl- NH_2 ,
 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- NH_2 ,
 20 7) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 9) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 25 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, oder

- 12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_x\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,
- R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
- 2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,
- 5 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-PG}$,
- 10 6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-O-PG}$,
- 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, oder
- 8) Wasserstoffatom, steht,
- wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,
- R4 für $-N(R_6)_2$, steht,
- 15 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,
- 20 Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$
- 25 substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen
- 30

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

6) -(C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder
 5 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen
 10 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

10) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C₀-C₆)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder
 15 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl, stehen,

20 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

25 R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,
- 10 R13 für 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,
- 15 R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und
- R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei

- 20 X für $-SO_2-$ steht,
- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
- R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
- 25 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
- 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,
- 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $O-NH-C(=NH)-NH_2$,

8) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,

5 10) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, oder

12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-S-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, steht,

10 R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

15 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

20 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin
25 Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl
30 ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl,

Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch

5 -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R₁₁ oder -(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl,

Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl,

10 Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl,

Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl,

Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,

15 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny

(Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,

20 Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny,

Oxothiolanyl, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny,

Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny,

25 Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny,

30 Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,

Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,

Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholiny, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und

Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 5 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

10 8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,

12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder

15 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,

20 oder die beiden Reste R_6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

25 R_7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R_9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,
- R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht, und
- R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und
- R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.
- Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-SO_2-$ steht,
- R₁ für 1) Wasserstoffatom oder
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
- R₂ für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
- 4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
- 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

- 7) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
- 8) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$,
- 9) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ oder
- 10) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl-NH}_2$,
- 5 11) $-(C_1-C_2)\text{-Alkylen-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, oder
- 12) $-(C_1-C_2)\text{-Alkylen-S-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-\text{OH}$
 10 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für $-\text{N(R}_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

15 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus
 der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-
 Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-
 20 methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
 $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl substituiert ist,

4) $-\text{C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-Adamantanyl}$,

5) $-\text{CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-R}_{13}$,

25 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe
 Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl
 und Benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 9) $-\text{CH(R11)-C(O)-NH}_2$,
- 5 10) $-\text{CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH}_2\text{-OH}$,
- 11) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C(O)-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
- 10 12) $-\text{CH(R11)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
- 13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl}$, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 14) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C(O)-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 15 15) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11}$, oder
- 16) $-\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, stehen,
- 20 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C(O)-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,
- 25 R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
- R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
- R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,

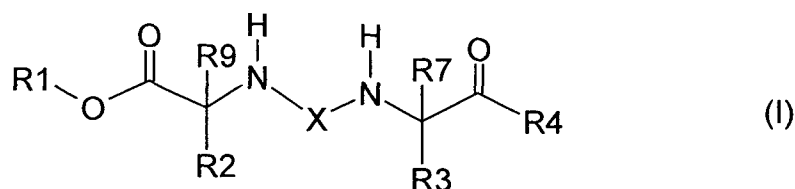
R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, die dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine oder mehrere Erkrankungen aus der Reihe Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenkoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche

- und degenerative Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach
- 5 Augenoperationen oder Verhinderung oder Behandlung von Narbenbildung handelt.

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindung der Formel I



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

X für -SO₂- steht,

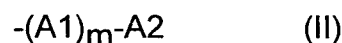
R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

15 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder

4) -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl steht,

R2 für den Rest der Formel II



steht, worin

- 20 m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

A1 für 1) -(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

2) -NH-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

3) -NH(C₁-C₆)-Alkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

25 4) -NH((C₃-C₆)-Cycloalkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5) -O-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

- 6) $-(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_x$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$, Halogen, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$ oder $-\text{O-CF}_3$ substituiert ist,

2) $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-Alkylen-NH}_2$,

3) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-NH}_2$,

4) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,

5) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,

6) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

7) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

8) $-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, oder

9) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-}(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

R3 für 1) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

2) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-}(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$,

3) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-}(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(\text{C}_0\text{-C}_8)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,

5) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

6) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-}(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,

- 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-O-PG}$,
- 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,
- 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-C(O)-O-PG}$ oder
- 5 11) Wasserstoffatom, steht,

R₄ für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 10 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R₁₁, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert
- 15 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R₁₁, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-C(O)\text{-N(R}_8)_2$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
- 5) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,
- 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-N(R}_5\text{)-PG}$,
- 20 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-O-PG}$,
- 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$,
- 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-C(O)-O-PG}$,
- 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges
- 25 heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch

R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

12) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

5 14) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

15) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert oder durch PG oder durch -N(R5)₂ substituiert ist, stehen,

10 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

15 R5 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion steht,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

R8 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

20 R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
25 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, -C(O)-O-R13, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R13, -O-(C₁-C₄)-Alkyl oder

30 -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-N(R}_{13})_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

5 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-R}_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-R}_{14}$ steht,

R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder

10 Halogen steht.

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindung der Formel I, wobei

X für $-SO_2-$ steht,

R₁ für 1) Wasserstoffatom oder

15 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, steht,

R₂ für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Pyridyl-NH}_2$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Piperidiny-NH}_2$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Thiazolyl-NH}_2$,

20 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-NH}_2$,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl-NH}_2$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,

9) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl

25 unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R₁₅ substituiert ist,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, oder

12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_x\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$ worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-PG}$,

6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-O-PG}$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11})(R_{12})\text{-(C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges

heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in

ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

6) -(C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

10) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C₀-C₆)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen,

-C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder
- 5 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,
- 10 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,

15 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

20 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-SO_2-$ steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

25 R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidinyl- NH_2 ,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

- 6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
- 7) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
- 8) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl
unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei-
oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 9) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,
- 10) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$
substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15
substituiert ist,
- 11) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, oder
- 12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-S-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, steht
R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,
3) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-,
zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 5) Wasserstoffatom steht,

R4 für $-\text{N(R}_6\text{)}_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adaman-
tanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl,
Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder
Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
 $-\text{C(O)-O-R}_{11}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder
durch Halogen substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydronaphthalen, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,

Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

5 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

10 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

15 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,

12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

20 13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R_6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R_7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R_9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

30 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-,
 10 zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,
- R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 15 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,
- R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und
- R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder
- 20 Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei X für $-SO_2-$ steht,

- R₁ für 1) Wasserstoffatom oder
- 25 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
- R₂ für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
- 4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

- 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
- 6) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl-NH}_2$,
- 7) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
- 8) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$,
- 5 9) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ oder
- 10) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl-NH}_2$,
- 11) $-(C_1-C_2)\text{-Alkylen-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, oder
- 12) $-(C_1-C_2)\text{-Alkylen-S-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$, steht,
- R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
- 10 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6\text{)-Cycloalkyl}$,
- 3) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-\text{OH}$ substituiert ist,
- 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$,
- 5) Wasserstoffatom steht,
- 15 R4 für $-\text{N(R}_6)_2$, steht,
- wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus
- 20 der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
- $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl substituiert ist,
- 25 4) $-\text{C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-Adamantanyl}$,
- 5) $-\text{CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-R}_{13}$,
- 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidin, Pyridin, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxol,
- 30 7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 9) $-\text{CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH}_2$,
- 5 10) $-\text{CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-CH}_2\text{-OH}$,
- 11) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C(O)-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
- 10 12) $-\text{CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
- 13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl}$, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 14) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder
- 15 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C(O)-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
- 15) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-C(O)-O-R}_{11}$, oder
- 16) $-\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, stehen,
- 20 oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C(O)-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,
- 25 R₇ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
- R₉ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
- R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,

R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

X für $-C(O)-$ steht,

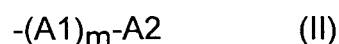
R₁ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl oder

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl steht,

R₂ für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

A1 für 1) $-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5 3) $-NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}\text{-(CH}_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

4) $-NH((C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl})\text{-(CH}_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5) $-O-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

10 6) $-(CH_2)_n\text{-SO}_x-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)\text{-Alkyl}$, Halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert ist,

2) $-(C_0-C_6)\text{-Alkyl}\text{-NH}_2$,

20 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}\text{-NH-C(=NH)-NH}_2$,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}\text{-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkyl}\text{-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkyl}\text{-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}\text{-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}\text{-Aryl}$, wobei Aryl

25 unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

8) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, oder

9) $-(C_0-C_4)\text{-Alkyl}\text{-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

30

- R3 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl,
- 3) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 5 4) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen-N(R5)-PG,
- 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O- (C_1-C_4) -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_0-C_4) -Alkylen-N(R5)-PG,
- 7) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen-O-PG,
- 10 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_0-C_4) -Alkylen-O-PG,
- 9) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen-C(O)-O-PG,
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_0-C_4) -Alkylen-C(O)-O-PG oder
- 11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

- 15 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- R_{11} oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 20 4) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- R_{11} , $-C(O)-N(R_8)_2$ oder
- 25 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 5) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen-N(R5)-PG,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_0-C_4) -Alkyl-N(R5)-PG,
- 7) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen-O-PG,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_0-C_4) -Alkyl-O-PG,

9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-R11}$,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-C(O)-O-PG}$,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges

heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in
 5 ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die
 ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe
 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen
 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
 R11, Halogen, $-C(O)\text{-O-R11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$
 10 substituiert sind,

12) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$,

13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH}_2$,

14) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

15) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13}$, oder

16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-
 15 Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert
 oder durch PG oder durch $-N(R5)_2$ substituiert ist, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden
 sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der
 20 gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert
 oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R11}$,
 Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R5 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion
 25 steht,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

R8 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

30 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder
- 10 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,
- R13 für 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder
- 15 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,
- R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und
- R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.
- 20 Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei
- X für $-C(O)-$ steht,
- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
- R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
- 25 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Thiazoly- NH_2 ,
- 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- NH_2 ,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,

9) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei-
oder dreifach durch R15 substituiert ist,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch
 $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15
substituiert ist, oder

12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_x\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$ worin x die ganze Zahl Null,
1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei-
oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-PG}$,

6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-O-PG}$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, oder

8) Wasserstoffatom, steht,
wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für $-\text{N(R}_6\text{)}_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

6) -(C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

10) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C₀-C₆)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R11}$,

5 Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

10 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-OH$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

15 4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)\text{-O-R13}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R13}$, $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$ substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-N(R13)}_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

20 R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-R14}$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-R14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-R14}$ steht,

25 R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei

30 X für $-C(O)-$ steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

5 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,

10 8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

15 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

20 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

25 5) Wasserstoffatom steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidyl, Aziridinyl, Benzimidazalanyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxalanyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl,

- Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl,
 Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl,
 Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl,
 Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl,
 5 Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-
 Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll,
 Tetrahydrochinolinyll, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-
 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
 10 Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-
 Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und
 Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander
 ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist
- 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
 15 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
 substituiert sind,
- 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 20 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
 substituiert ist,
- 8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,
- 12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder
 25 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
 substituiert ist,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder
- 14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,
- 30

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -

5 C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

10 2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -OH, Halogen oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

15 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, - C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

20 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-R14 oder

25 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -NH₂ oder -OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ oder Halogen steht.

30 Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C₁-C₄)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂,

5 2) -(C₁-C₄)-Alkylen-Pyridyl-NH₂,

3) -(C₁-C₄)-Alkylen-Piperidiny-NH₂,

4) -(C₁-C₄)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,

5) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,

6) -(C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl-NH₂,

10 7) -(C₁-C₄)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,

8) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl,

9) -(C₁-C₄)-Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl,

10) -(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl-NH₂,

11) -(C₁-C₂)-Alkylen-SO₂-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, oder

15 12) -(C₁-C₂)-Alkylen-S-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, steht,

R3 für 1) -(C₁-C₄)-Alkyl,

2) -(C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,

3) -(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -OH substituiert ist,

20 4) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R₆)₂, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

25 2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert

oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch

-(C₁-C₄)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R₁₁)(R₁₂)-Adamantanyl,

5) -CH(R₁₁)-C(O)-NH-CH(R₁₂)-R₁₃,

5 6) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe
Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyll, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und
Benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

8) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
10 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
substituiert ist,

9) -CH(R₁₁)-C(O)-NH₂,

10) -CH(R₁₁)-C(O)-NH-CH(R₁₂)-CH₂-OH,

11) -(C₁-C₆)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
15 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor,
-C(O)-O-R₁₁, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R₁₁, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder
-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R₁₁)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei
20 Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch
-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C₁-C₆)-Alkylen-C(O)-O-R₁₁, wobei Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor,
-C(O)-O-R₁₁, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R₁₁, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder

25 -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R₁₁)(R₁₂)-C(O)-O-R₁₁, oder

16) -CH₂-CF₂-CF₃, stehen,

oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden
sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe
30 Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei

der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R_7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R_9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

5 R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder

10 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adaman-
tanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl,
Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin

15 Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder
vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R_{13} für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

20 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,

R_{14} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R_{15} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder

25 Halogen steht.

Unter dem Begriff „ (C_1-C_6) -Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren
Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält,
beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl,
30 Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

- 5 Unter dem Begriff „-(CH₂)_n“, worin n die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet“ wird für den Fall n gleich 1 der Rest Methylen verstanden und für den Fall das n die ganze Zahl Null bedeutet, hat der Rest die Bedeutung einer kovalenten Bindung.

- Unter dem Begriff „-(C₁-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome
10 enthält, beispielsweise Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), Propylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen.

Unter dem Begriff „-(CH₂)_n“, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet“ werden Reste wie Methylen, Ethylen oder Propylen verstanden. Für den Fall das n die ganze Zahl Null bedeutet, hat der Rest die Bedeutung einer kovalenten Bindung.

- 15 Unter dem Begriff „(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 12-gliedrige Mono-, Bi- oder Tricyclen oder überbrücken Cyclen wie den Monocyclen Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten, die sich von den Bicyclen Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decahydro-naphthalen, Decahydro-azulen, Decahydro-benzocyclohepten oder
20 Dodecahydro-heptalen, oder von Tricyclen wie Adamantan herleiten oder von den überbrücken Cyclen wie Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Spiro[3.5]nonan, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan oder Octahydro-4,7-methan-inden herleiten.

- Unter dem Begriff „R₆ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen
25 Mono- oder Bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 4- bis 8-gliedrige Monocyclen ableiten die gestättigt oder ganz oder teilweise aromatisch sein können zum Beispiel Azetidin, Dihydroazet, Azet, Diazetidin, Diazet, Pyrrolidin, Dihydropyrrol, Pyrrol, Imidazolidin, Dihydroimidazol, Imidazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Piperidin, Dihydropyridin,
30 Tetrahydropyridin, Pyridin, Piperazin, Dihydropyrazin, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Oxazin, Azepan, Tetrahydroazepin, Azepin, Azocan, Dihydroazocin, Hexahydroazocin

oder Azocin oder bicyclische Ringe wie 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan oder, 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise

- 5 Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

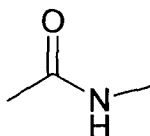
- Unter dem Begriff „4- bis 15-gliedriger Het-Ring“ oder „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander
10 verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxol,
Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,
15 Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carboliny, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny,
Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl,
20 Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny,
Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-
25 Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxothiolanyl, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny,
30 Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl,

Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.

Bevorzugte Het-Ringe sind die Reste Isoxazolyl, Benzo[1,3]dioxol und Thiophenyl.

- 5 Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor oder Brom.
- Unter dem Begriff „Aminosäure“ werden Verbindungen wie natürlich vorkommende α -Aminosäuren Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Histidin,
- 10 Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure verstanden. Insbesondere bevorzugt sind Histidin, Tryptophan, Serin, Threonin, Cystein, Methionin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Ferner gehören dazu auch nicht natürlich vorkommenden Aminosäuren wie 2-Aminoadipinsäure, 2-Aminobuttersäure, 2-Aminoisobuttersäure, 2,3-Diamino-propionsäure, 2,4-Diaminobuttersäure, 1,2,3,4-
- 15 Tetra-hydroisochinolin-1-carbonsäure, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure, 2-Amino-pimelinsäure, Phenylglycin, 3-(2-Thienyl)-alanin, 3-(3-Thienyl)-alanin, Sarkosin, 2-(2-Thienyl)-glycin, 2-Amino-heptansäure, Pípecolinsäure, Hydroxylysin, N-Methylisoleucin, 6-N-Methyllysin, N-Methylvalin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, allo-Isoleucin, 4-Hydroxy-prolin, allo-Hydroxylysin, allo-Threonin, 3-Hydroxyprolin, 3-(2-
- 20 Naphtyl)-alanin, 3-(1-Naphtylalanin), Homophenylalanin, Homocystein, 2-Amino-3-phenylaminoethyl-propion-säure, Homocysteinsäure, Homotryptophan, Cysteinsäure, 3-(2-Pyridyl)-alanin, 3-(3-Pyridyl)-alanin, 3-(4-Pyridyl)-alanin, Phosphinothricin, 4-Fluorphenyl-alanin, 3-Fluor-phenylalanin, 4-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 3-Fluorphenylalanin, 2-Fluorphenylalanin, 4-Chlorphenylalanin, 4-Nitrophenylalanin, 4-
- 25 Aminophenylalanin, Cyclo-hexylalanin, Citrullin, 5-Fluortryptophan, 5-Methoxytryptophan oder 2-Amino-3-phenylamino-propionsäure verstanden.

Unter dem Begriff „Peptid-Bindung“ werden Strukturen wie



verstanden.

Unter dem Begriff „Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion“ werden Schutzgruppen verstanden wie geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen, beispielsweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phtaloylgruppe sowie die Trityl- oder Tosylschutzgruppe, geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester und geeignete Schutzgruppen für die Hydroxyfunktion sind beispielsweise Alkylester, t-Butyl-, Benzyl- oder Tritylgruppen. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme).

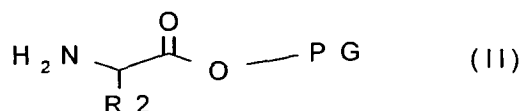
Unter dem Begriff „-(C₁-C₃)-Fluoralkyl“ wird ein partiell oder vollständig fluorierter Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ oder -CF₂-CF₂-CH₂F.

Unter dem Begriff „-SO₂-“ wird ein Sulfonyl-Rest verstanden.

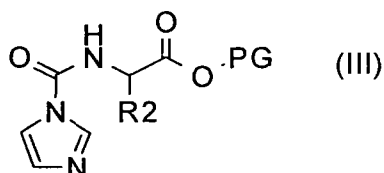
Unter dem Begriff „-C(O)-“ wird ein Carbonyl-Rest verstanden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet, dass man

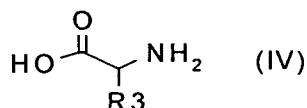
a) eine Verbindung der Formel II



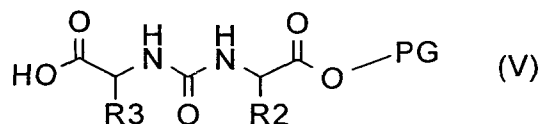
wobei R2 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem Phosgenäquivalent wie Carbonyldiimidazol, Diphosgen, Triphosgen oder Phosgen zu einer Zwischenverbindung der Formel III umgesetzt,



5 wobei R2 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und die Verbindung der Formel III mit einer Aminosäure der Formel IV,

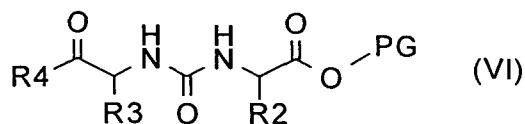


wobei R3 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel V umgesetzt,



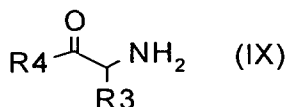
10

wobei R2, R3 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, anschließend wird die Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ wobei R6 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt



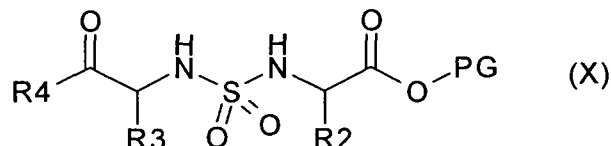
15

wobei R2, R3, R4 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder
b) eine Verbindung der Formel II wird mit einer Verbindung der Formel IX,



20

wobei R3, R4 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel X umgesetzt,



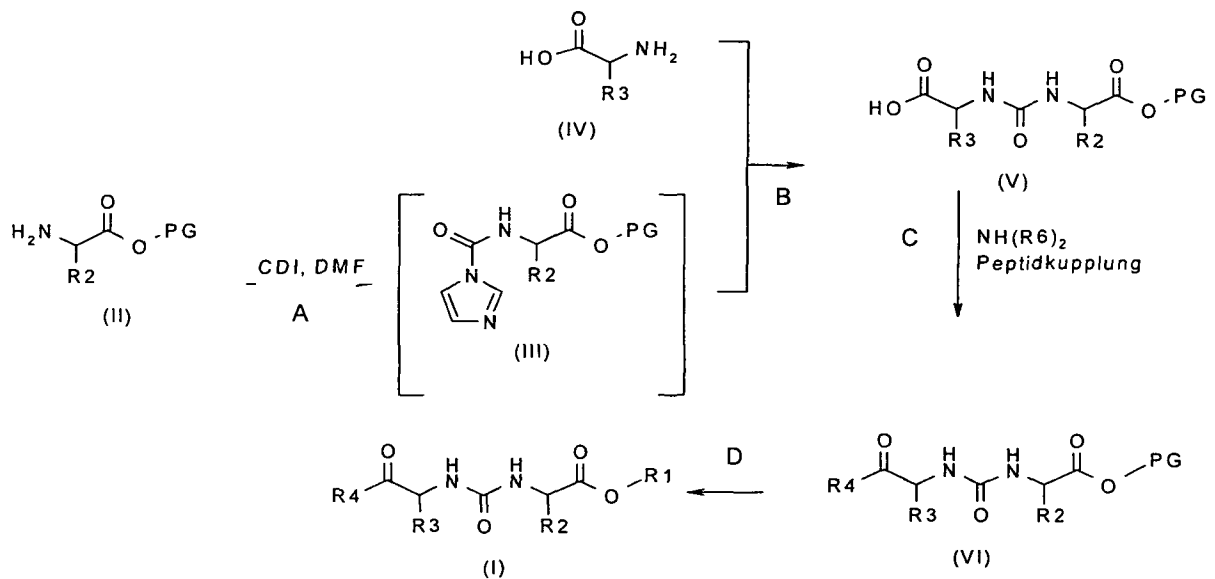
wobei R2, R3, R4 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

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

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) erfolgt beispielsweise indem man Aminosäure (II) mit einem Phosgenäquivalent wie Carbonyldiimidazol, Diphosgen, Triphosgen oder Phosgen in einem inerten Lösungsmittel wie DMF oder Dichlormethan behandelt und das dabei entstehende Zwischenprodukt (III) mit einer kommerziell erhältlichen oder durch Entfernung von Schutzgruppen hergestellte Aminosäure (IV) zu einer Verbindung (V) umsetzt, wobei PG wie in der Verbindung der Formel I definiert ist. Anschließend erfolgt die Knüpfung einer Peptidbindung von (V) mit (VI) nach literaturbekannten Verfahren, zum Beispiel in Gegenwart eines Carbodiimids oder unter Voraktivierung mit (V) als Aktivester durch Zusatz von beispielsweise 1-Hydroxybenzotriazol in inerten Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF) oder Dichlormethan. Die abschließende Entschützung zu (I) erfolgt wiederum nach den oben zitierten Verfahren zur Schutzgruppenabspaltung gemäß dem folgenden Schema 1.

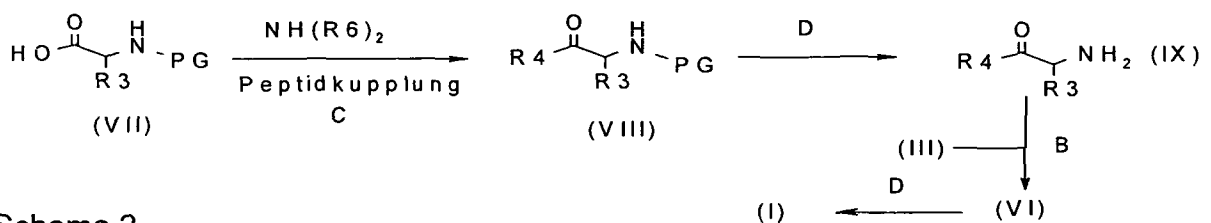
63



Schema 1

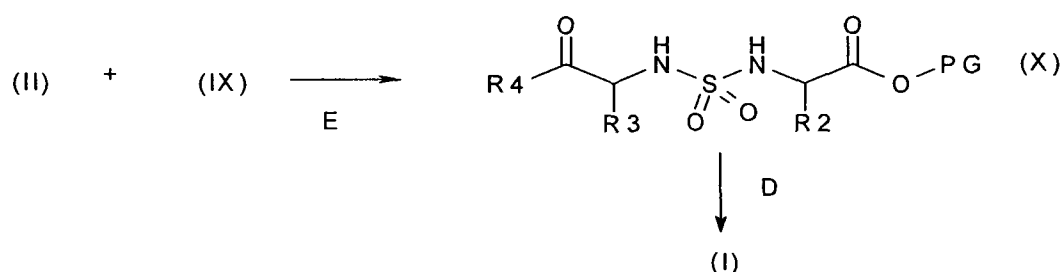
Alternativ hierzu kann die Reihenfolge der Verfahrensschritte auch variiert werden, indem man Verbindungen der Formel (IV) mit NH(R6)_2 im Sinne des

- 5 Verfahrensschrittes C umsetzt und anschließend die Verfahrensschritte B und D durchführt.



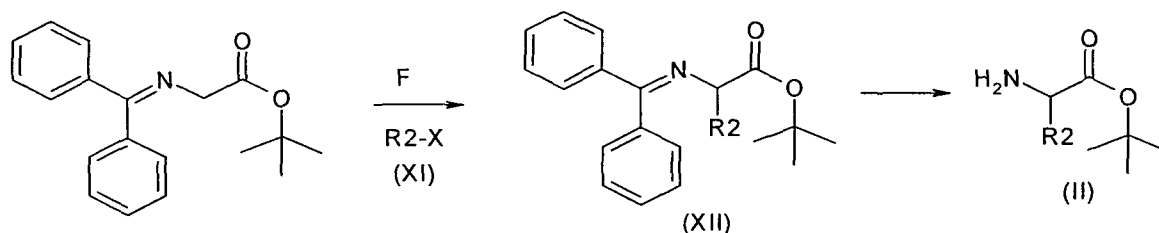
Schema 2

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß (I) ist die Umsetzung der Verbindungen (IX) mit Verbindungen vom Typ (II) analog zu A. In einem Verfahren gemäß Borghese et al. (*Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 770-775) werden Verbindungen der Formel X hergestellt, welche anschließend entschützt werden und Verbindungen der Formel I ergeben:



Schema 3

Unter den Aminen der Formel $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ werden kommerziell erhältliche oder nach literaturbekannten Verfahren hergestellte Amine oder Dipeptidderivate verstanden. Die Verbindungen (II) sind kommerziell erhältlich oder können durch Alkylierung von (Benzhydryliden-amino)-essigsäure-tert-butylester in geeigneten Lösungsmittel wie THF oder DMF unter Einwirkung von Basen wie Lithiumhexa-methyldisilazan, KOH, NaOH, CsOH, K_2CO_3 oder NaH und anschließender Entschützung unter sauren Bedingungen, beispielsweise in verdünnter Salzsäure oder wässriger Citronensäure erhalten werden (Schema 4, vgl. z.B. J. Ezquerra et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34 (52), 8535-8538). Die Verbindungen (XI) sind kommerziell erhältlich oder literaturbekannt, wobei X eine geeignete Abgangsgruppe wie Brom, Iod, Chlor, Tosylat oder Mesylat darstellt.



Schema 4

Eine nach Schema 1 oder 3 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, kann durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren aufgetrennt werden (Verfahren b), oder die nach Schema 1 oder 3 hergestellte Verbindung der Formel I kann entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt werden (Verfahren d).

Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die

5 racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare

10 Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-

15 Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der

20 Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen

25 Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur

30 Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an

geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die

- 5 Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literatur-bekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, dass in der
- 10 Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomeren- (oder Diastereomeren-) Trennung auf früher Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, dass zwei- oder mehrstufig vorgegangen wird.

15

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der

20 Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

- Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten,
- 25 Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile
- 30 Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-

Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidossulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

5

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem

10

pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe, Sekundär-Prevention und Therapie all solcher

15

Erkrankungen, die durch eine Hemmung von TAFIa behandelbar sind. So eignen sich TAFIa Inhibitoren sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. TAFIa Inhibitoren können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit

20

Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, der Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach

25

Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen. Weiterhin können TAFIa Inhibitoren eingesetzt werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie z. B. bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. TAFIa Inhibitoren können

30

eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen zu reduzieren.

TAFIa Inhibitoren eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich TAFIa Inhibitoren für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen. Störungen des hämostatischen Systems (beispielsweise Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen, sowie bei entzündlichen und degenerativen Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose. TAFIa Inhibitoren eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.

Weitere Indikationen für den Einsatz von TAFIa Inhibitoren sind fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome (ARDS) und des Auges wie Fibrinablagerungen nach Augenoperationen. TAFIa Inhibitoren eignen sich auch zur Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation. Eine Beschichtung mit TAFIa Inhibitoren von Stents und anderen Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit

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

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

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

25

TAFIa Inhibitoren können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulanzen und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art), anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des Blutzuckers, Lipidsenkern und Antiarrhythmika verabreicht werden.

30

Beispiele

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und ^1H -NMR bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, Ausb. bedeutet Ausbeute, RT bedeutet Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C). Verwendete Abkürzungen sind

entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen. Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Methode A: = Methode Säule: YMC Jsphere H80 20x2 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ Trifluoressigsäure (TFA), Gradient: 4:96 (0 min.) nach 95:5 (2,0 min.) nach 95:5 (2,4 min) nach 4:96 (2,45 min) Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30 °C.

Methode B: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,05\%$ TFA : $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (2,5 min.) nach 95:5 (3,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode C: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,08\%$ Ameisensäure : $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ Ameisensäure, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (2,5 min.) nach 95:5 (3,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode D: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,05\%$ TFA : $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA, Gradient: 5:95 (0-0.5 min.) nach 95:5 (3,5 min.) nach 95:5 (4,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode E: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,05\%$ TFA : $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA, Gradient: 2:98 (0-1.0 min.) nach 95:5 (5.0 min.) nach 95:5 (6,2 min), Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode F: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0,05\%$ TFA : $\text{H}_2\text{O} + 0,05\%$ TFA, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (3,4 min.) nach 95:5 (4,4 min), Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30°C.

Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische Trennungen an Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan-Gemischen als Laufmittel durchgeführt. Präparative Trennungen an Reversed Phase-(RP)-Kieselgel (HPLC) wurden, soweit nicht anders angegeben, unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Säule Merck Hibar RT 250-25

LiChrospher 100 RP-18e 5µm, mobile Phase A: H₂O + 0,1% TFA, Phase B: 80% Acetonitril + 0,1% TFA, Fluss 25 ml/ min., 0-7 min. 100% A , 7-22 min. auf 100% B, 22-30 min. 100% B, 30-33 min. auf 100% A, 33-35 min. 100% A.

Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck
5 bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer.

Beispiel 1

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure Hydrochlorid

10 Beispiel 1a)

(R)-1-(3-Methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester

Eine Lösung von N-Boc-D-Phenylalanin (2,653g, 10mmol) in Tetrahydrofuran (THF) (80mL) wurde sukzessive mit 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (1,685g, 11mmol) und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 2,270 g, 11 mmol) versetzt und 2 h bei RT

15 gerührt. Anschließend wurde Isoamylamin (1,162mL, 10mmol) zugesetzt und bei RT weitergerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, in Ethylacetat aufgenommen, erneut filtriert, sukzessive mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1N HCl gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

20 LC/MS-Daten: R_t(min) 1,568; berechnet (ber.): [M+H]⁺ = 335.47 gefunden (gef.): 235.15 (- tert-Butyloxycarbonyl während der Messung) (Methode A)

Beispiel 1b)

(R)-2-Amino-N-(3-methyl-butyl)-3-phenyl-propionamid

Eine Lösung des Rohprodukts aus Beispiel 1a) (2,710g, 8,103mmol) in

25 Dichlormethan/Trifluoressigsäure (TFA) (60mL, 1:1 v/v) wurde 30min bei RT gerührt.

Die Lösung wurde eingeeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit 1N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Kaliumhydroxyd schwach alkalisch gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt.

30 LC/MS-Daten: R_t(min) 0,978; ber.: [M+H]⁺ = 235.35 gef.: 235.15 (Methode A)

Beispiel 1c)

(S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,955g, 5,889mmol) in

Dimethylformamid (DMF) (21mL) wurde das Rohprodukt aus Beispiel 1b) (1,380g,

- 5 5,889mmol) gegeben und 1h bei RT gerührt. Anschließend wurden Triethylamin (1,633mL, 11,780mmol) und (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Hydrochlorid (1,996g, 5,889mmol) hinzugegeben und über Nacht bei RT stehen gelassen. Die Lösung wurde eingeeengt, zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das
- 10 erhaltene Rohprodukt wurde über präparative HPLC gereinigt.

LC/MS-Daten: $R_t(\text{min})$ 1,757; ber.: $[M+H]^+ = 563,76$ gef.: 563,35 (Methode A)

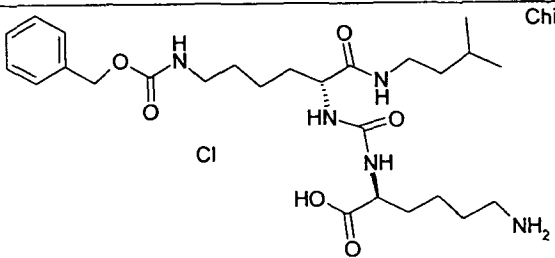
Beispiel 1d)

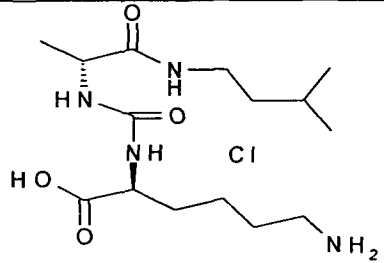
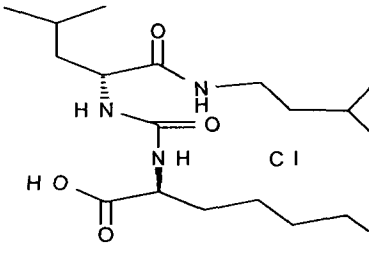
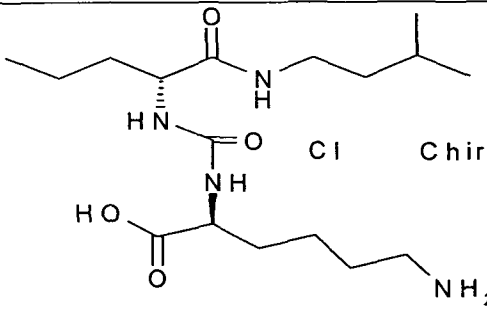
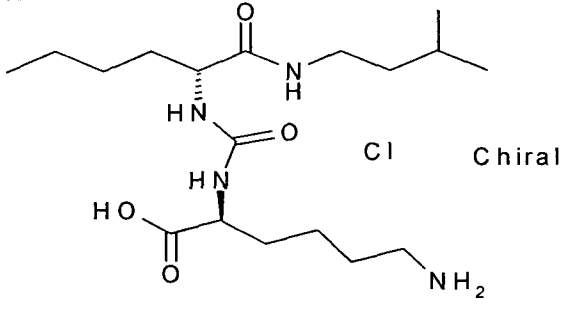
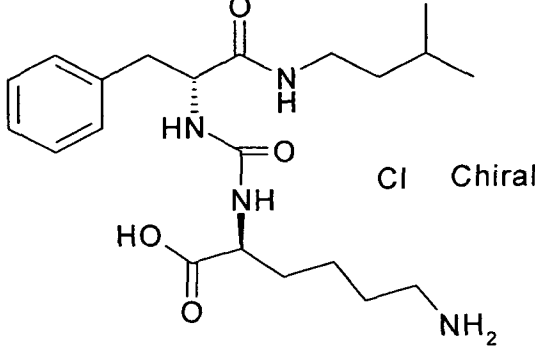
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure Hydrochlorid

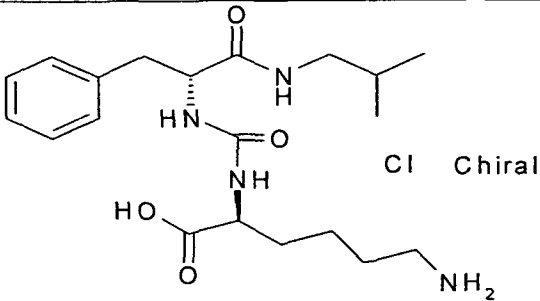
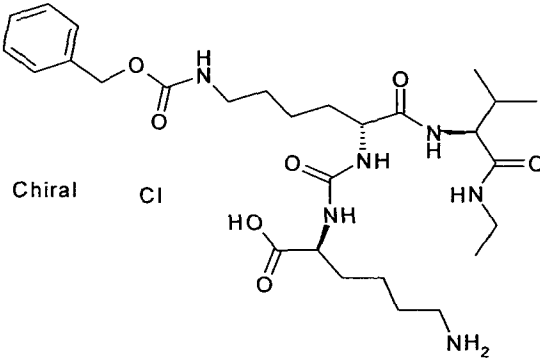
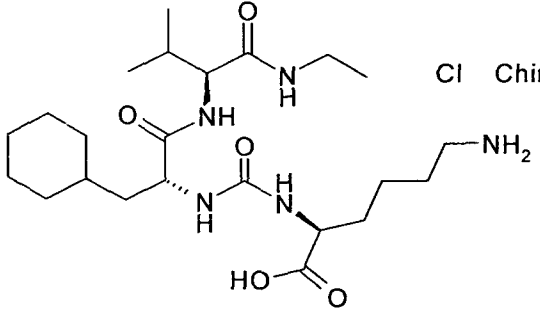
- 15 Das Produkt aus Beispiel 1c) (0,500g, 0,889mmol) wurde in Dichlormethan/TFA (10mL, 1:1, v/v) gelöst und bei RT für 2 h gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt und über präparative HPLC gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden mit 2N HCl versetzt, eingeeengt und gefriergetrocknet.

LC/MS-Daten: $R_t(\text{min})$ 0,971; ber.: $[M+H]^+ = 407,54$ gef.: 407,30 (Methode A)

- 20 Die folgenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt:

Bei- spiel	Formel	LC/MS Metho- de	R_t	$[M+H]^+$ ber.	$[M+H]^+$ gef.
2		A	1,067 min	522,66	522,35

3	 Chiral	A	0,788 min	331,43	331,25
4	 Chiral	A	0,974 min	373,51	373,25
5	 Chiral	A	0,931 min	359,48	359,25
6	 Chiral	A	0,980 min	373,51	373,25
7	 Chiral	A	1,021 min	407,53	407,25

8	 Cl Chiral	A	0,943 min	393,5	393,25
9	 Chiral Cl	A	1,052 min	579,71	579,35
10	 Cl Chiral	A	1,042 min	470,63	470,35

Beispiel 11

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure

5

Beispiel 11a)

(R)-2-Amino-3-cyclohexyl-propansäure Trifluoracetat

Eine Lösung von (R)-N-Boc-2-Amino-3-cyclohexyl-propansäure (3,0 g, 11,1 mmol) in 20 ml CH₂Cl₂ wurde mit 5 ml TFA versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach

10 vollständiger Entschützung wurde das CH₂Cl₂ abgedampft, der verbleibende Feststoff mit 50 ml H₂O versetzt und lyophilisiert. Ausb.: 2,84 g (90%) farbloser Feststoff des (R)-2-Amino-3-cyclohexyl-Propansäure Trifluoracetates.

Beispiel 11b)

(S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexansäure tert-butyl ester

Kommerzielles (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure tert-butyl ester

- 5 hydrochlorid (1,95 g, 5,75 mmol) wurde in 30 ml DMF mit NEt₃ (0,8 ml, 5,754 mmol) und 1,1'-Carbonyl-diimidazol (0,933 g, 5,754 mmol) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden (R)-2-Amino-3-cyclohexyl-Propansäure Trifluoracetat (1,64 g, 5,754 mmol) und NEt₃ (1,6 ml, 11,5 mmol) zugesetzt und das Gemisch auf 80°C bis zum vollständigen Umsatz des intermediär gebildeten Imidazolides erhitzt.
- 10 Das Produkt wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel (CH₂Cl₂/MeOH-Gradient) gereinigt. Ausb.: 2,1 g (73%) des (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexansäure-tert-butylesters.

Beispiel 11c)

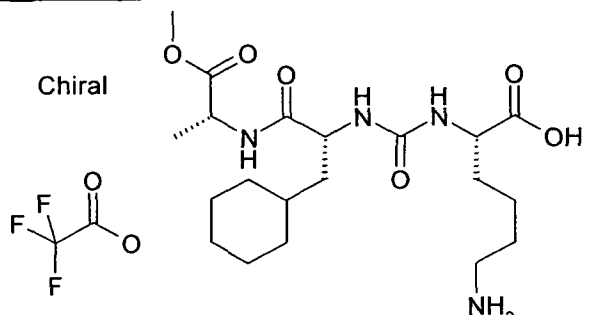
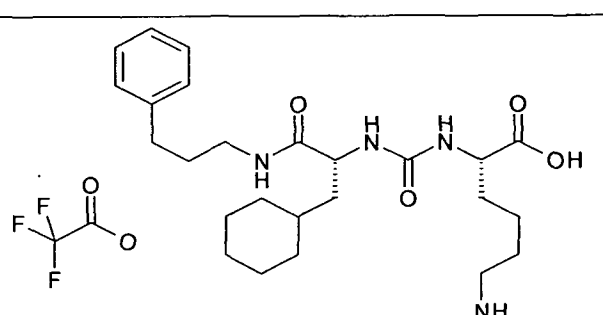
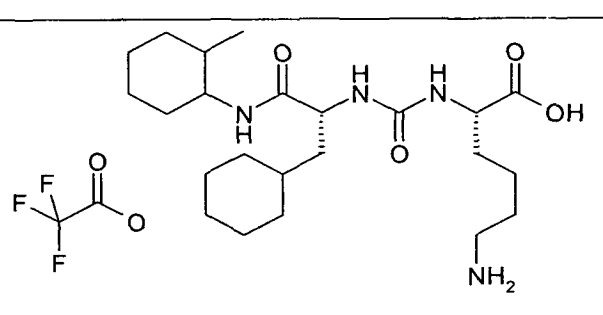
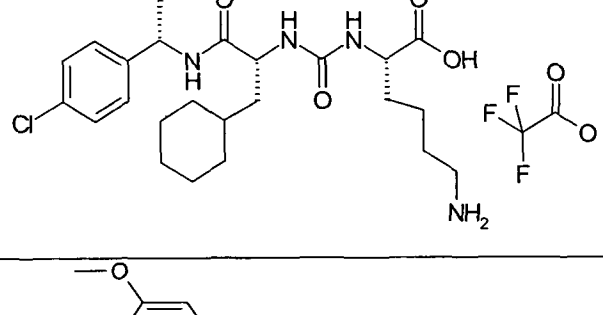
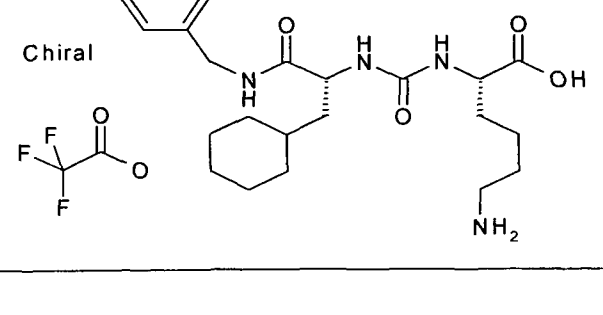
- 15 (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluor-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetat

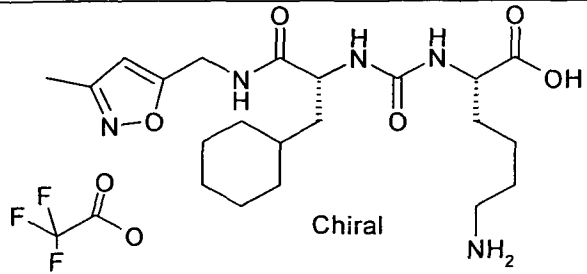
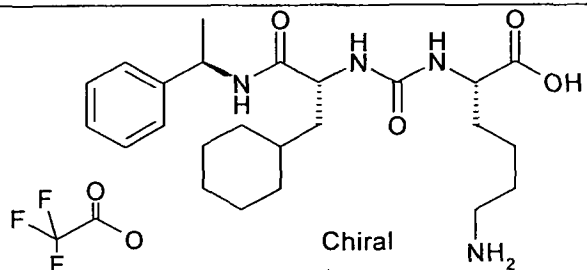
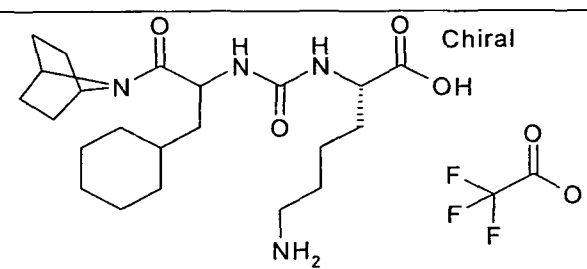
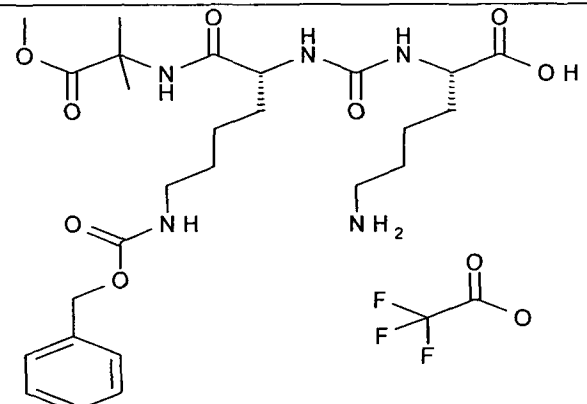
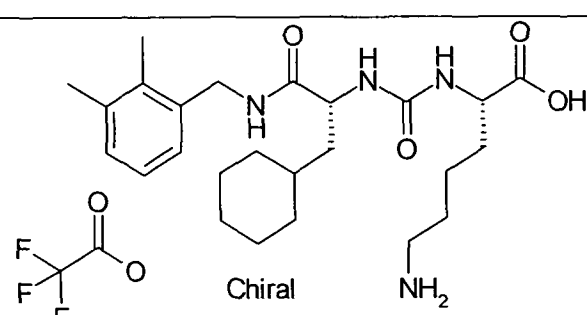
Eine Lösung von (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexansäure-tert-butyl ester (80 mg, 0,16 mmol) und 2,4-Difluorbenzylamin (22,9 mg, 0,16 mmol) in 3 ml CH₂Cl₂ und 1 ml DMF wurde in der angegebenen

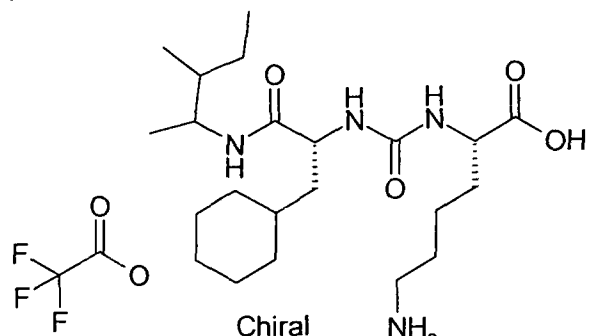
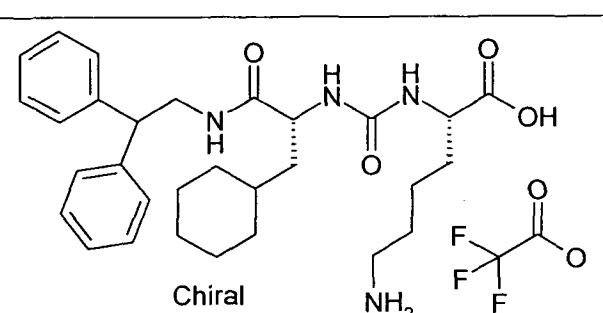
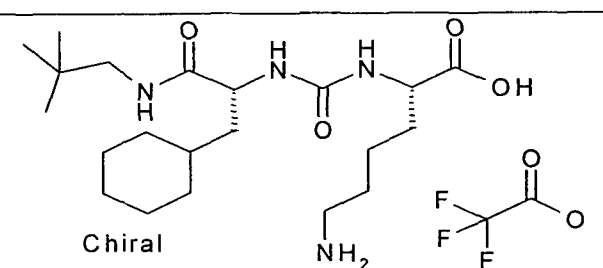
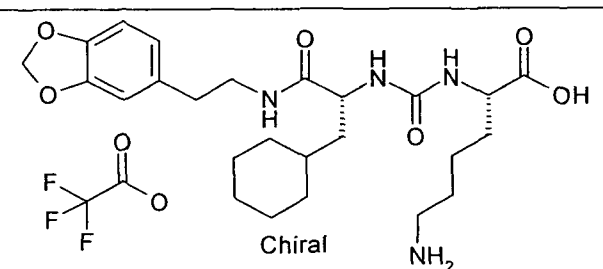
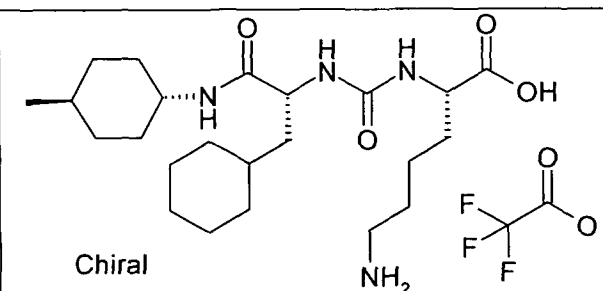
- 20 Reihenfolge mit N-Methylmorpholin (53 µl, 0,48 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (28 mg, 0,208 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (36,8 mg, 0,192 mmol) versetzt und bei RT etwa 14 h gerührt. Extrahieren mit CH₂Cl₂/H₂O, Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und Eindampfen ergab (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure-tert-butylester als Rohprodukt. Das gesamte Rohprodukt wurde in
- 25 4 ml CH₂Cl₂ gelöst, mit 1 ml TFA versetzt, nach 4h mit weiteren 0,5 ml TFA versetzt, und etwa 10 h bei RT entschützt. Die Reinigung des entschützten Rohproduktes über präp. HPLC ergab 25 mg (27%) des (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetats.

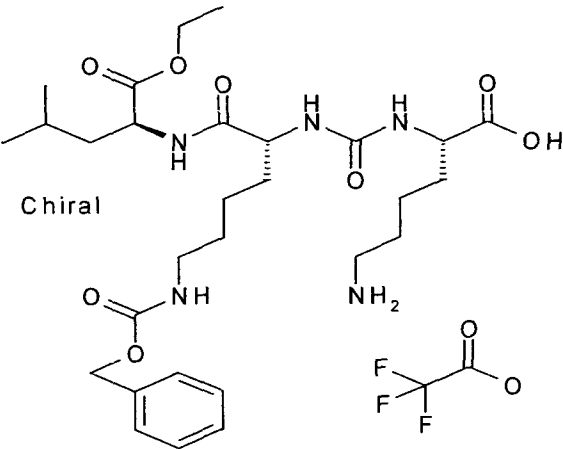
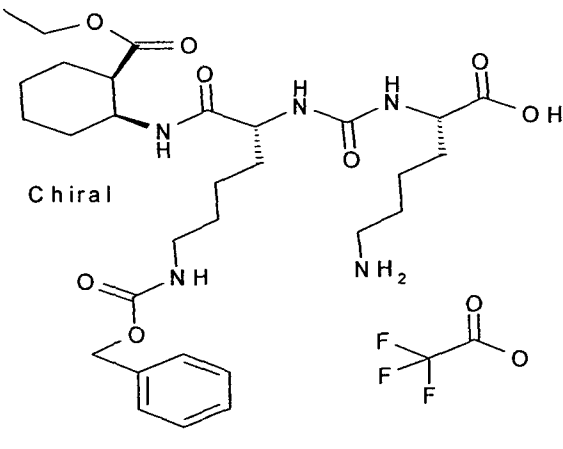
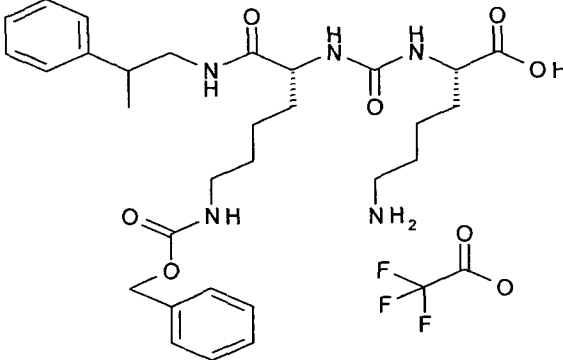
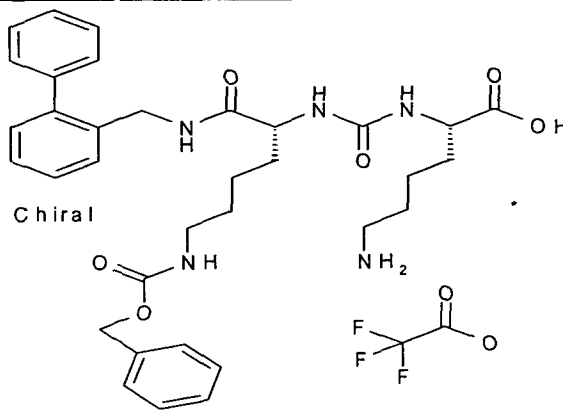
Die folgenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 11 hergestellt:

Bei- spiel	Formel	LC/MS Metho- de	R _t	[M+H] ⁺ ber.	[M+H] ⁺ gef.
12		B	1,33 min	461,31	461,28
13		B	1,33 min	461,31	461,29
14		B	1,50 min	467,24	467,43
15		B	1,33 min	447,29	447,25
16		B	1,33 min	437,31	437,27

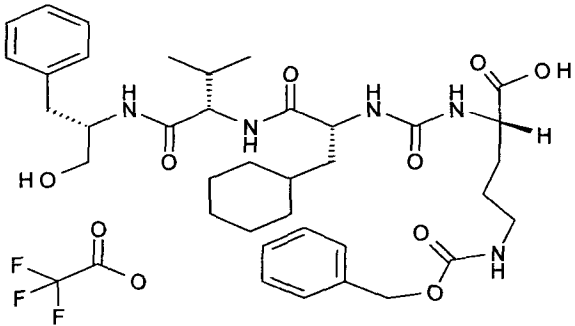
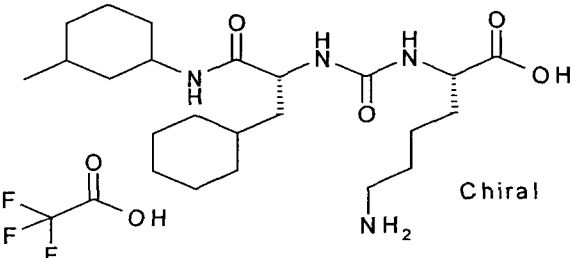
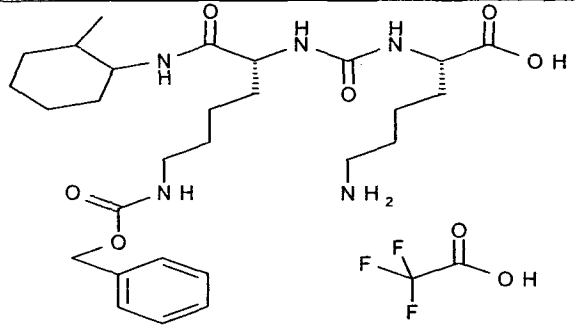
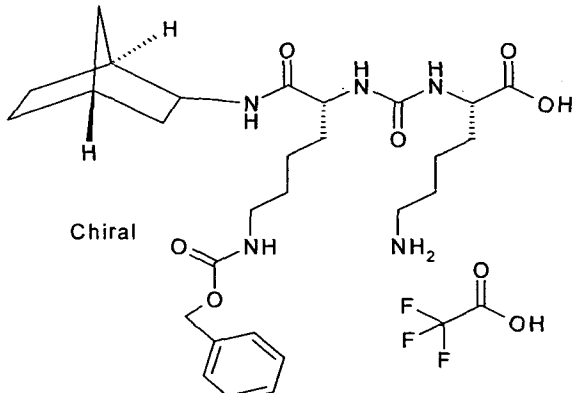
17	Chiral 	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 13,0-12,0 (br., 1H), 8,38 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,30- 4,20 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,80-1,05 (m, 22H), 0,95-0,78 (m, 2H).			
18		B	1,34 min	461,31	461,29
19		B	1,31 min	439,32	439,31
20		B	1,35 min	481,25	481,23
21	Chiral 	B	1,24 min	463,29	463,28

22	 Chiral	B	1,12 min	438,27	438,27
23	 Chiral	B	1,31 min	447,29	447,27
24	 Chiral	B	1,18 min	423,29	423,32
25	 Chiral	B	1,15 min	552,30	552,21
26	 Chiral	B	1,35 min	461,31	461,30

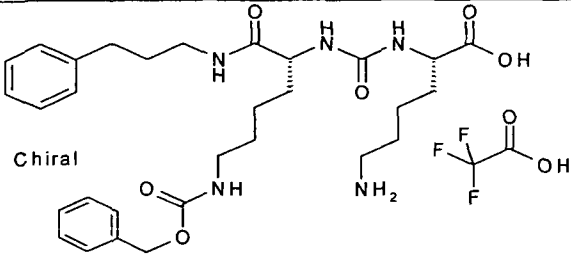
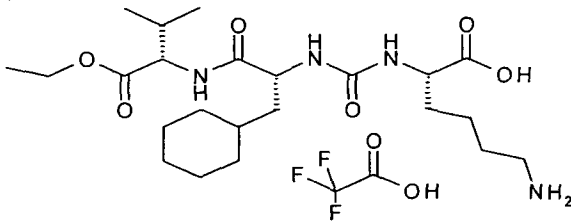
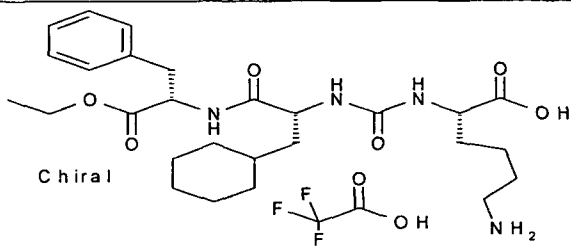
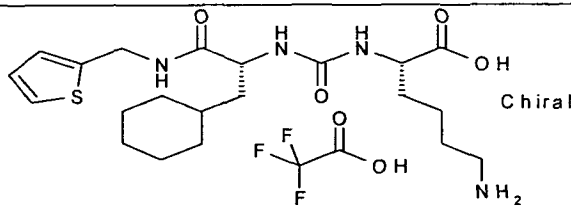
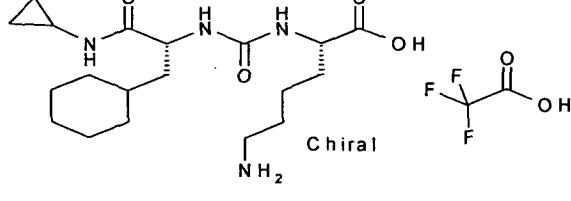
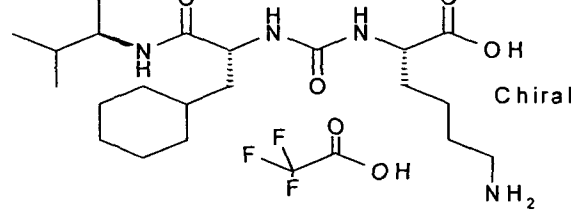
27	 Chiral	B	1,33 min	427,33	427,33
28	 Chiral	B	1,46 min	523,32	523,34
29	 Chiral	B	1,23 min	413,31	413,31
30	 Chiral	B	1,28 min	491,28	491,29
31	 Chiral	B	1,35 min	439,32	439,32

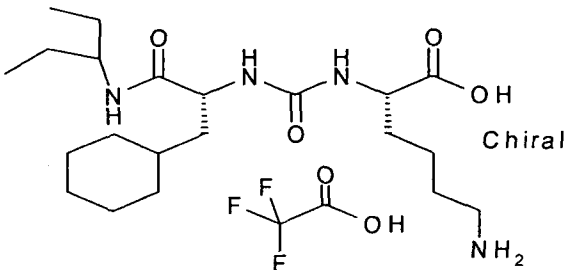
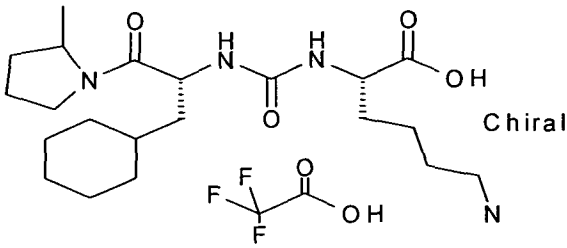
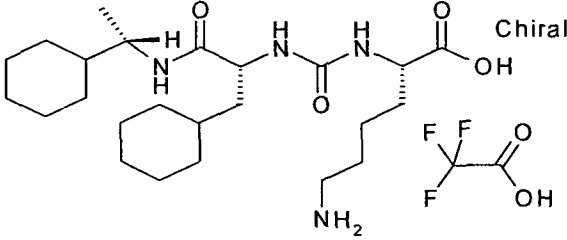
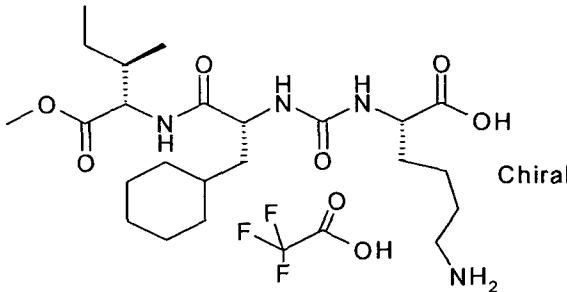
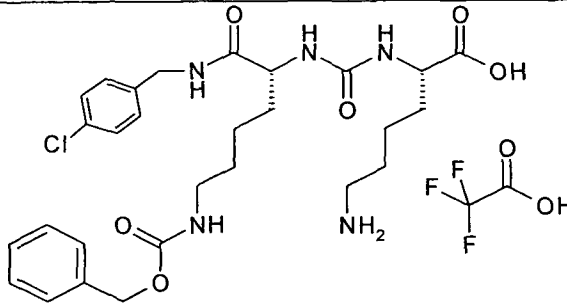
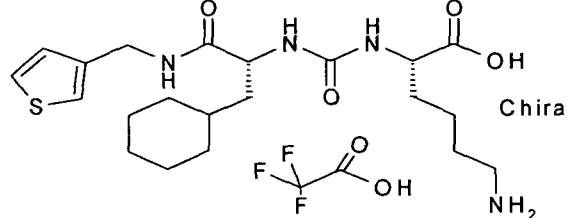
32	 Chiral	B	1,35 min	594,35	594,29
33	 Chiral	B	1,33 min	606,35	606,31
34	 Chiral	B	1,33 min	570,32	570,26
35	 Chiral	B	1,43 min	618,32	618,24

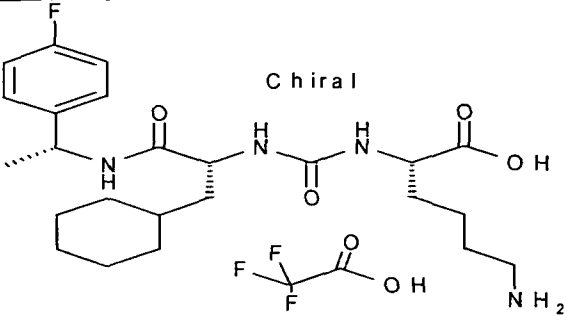
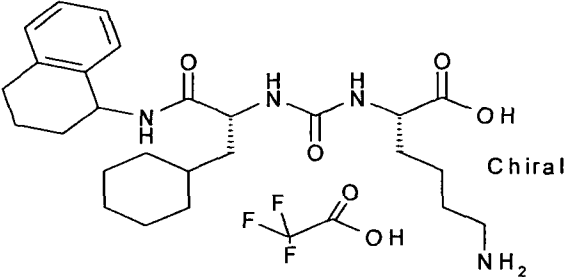
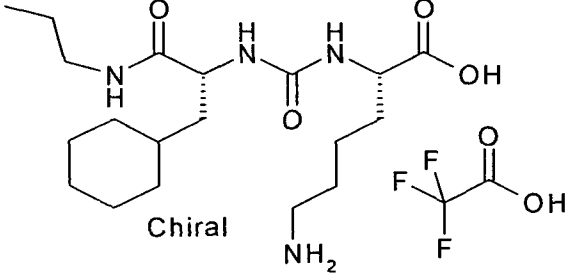
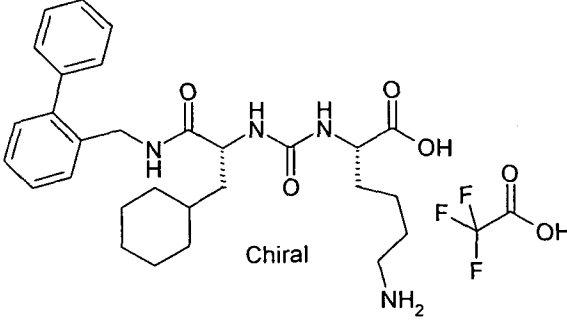
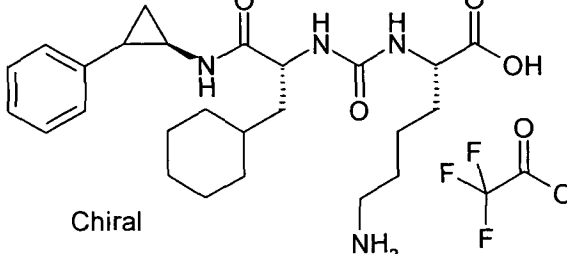
36	Chemical structure of compound 36: A peptide derivative. The structure shows a central peptide backbone with a benzyl group (Ph-CH₂-) attached to the N-terminus, a chiral center (indicated by a wedge bond), and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-) attached to the C-terminus. The structure also includes a benzyl group (Ph-CH₂-) and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-).	B	1,37 min	628,33	628,26
37	Chemical structure of compound 37: A peptide derivative. The structure shows a central peptide backbone with a chiral center (indicated by a wedge bond), a benzyl group (Ph-CH₂-) attached to the N-terminus, and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-) attached to the C-terminus. The structure also includes a benzyl group (Ph-CH₂-) and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-).	B	1,30 min	580,33	580,25
38	Chemical structure of compound 38: A peptide derivative. The structure shows a central peptide backbone with a chiral center (indicated by a wedge bond), a benzyl group (Ph-CH₂-) attached to the N-terminus, and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-) attached to the C-terminus. The structure also includes a benzyl group (Ph-CH₂-) and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-).	B	1,28 min	580,33	580,23
39	Chemical structure of compound 39: A peptide derivative. The structure shows a central peptide backbone with a cyclopentyl group (C₅H₉-) attached to the N-terminus, a benzyl group (Ph-CH₂-) attached to the N-terminus, and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-) attached to the C-terminus. The structure also includes a benzyl group (Ph-CH₂-) and a trifluoroacetyl group (CF₃-C(=O)-).	B	1,23 min	578,32	578,29

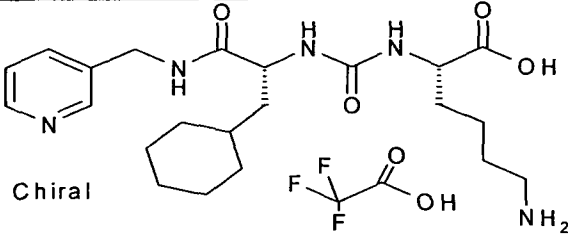
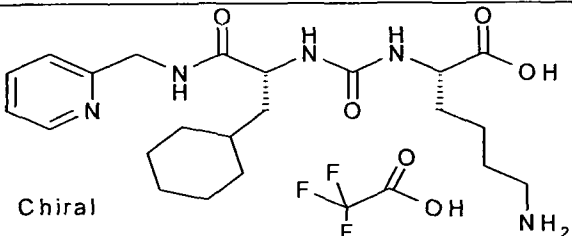
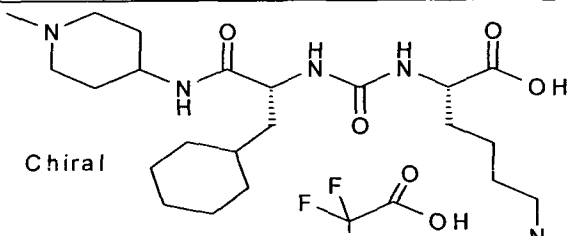
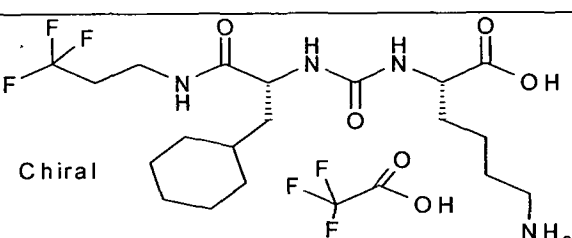
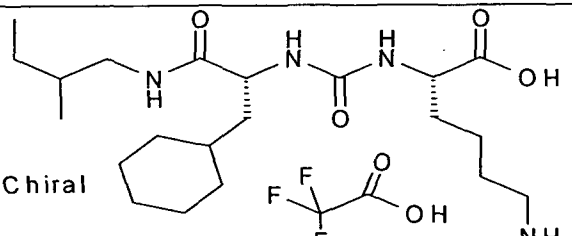
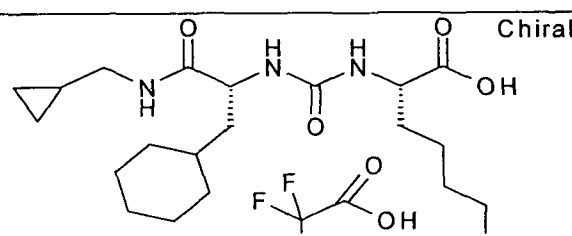
40		B	1,84 min	696,39	696,40
41		B	1,33 min	439,32	439,31
42		B	1,30 min	548,34	548,43
43		C	1,45 min	544,31	544,32 [M-H] ⁻

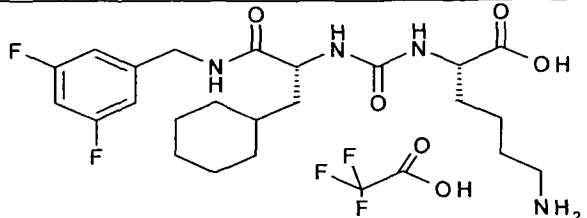
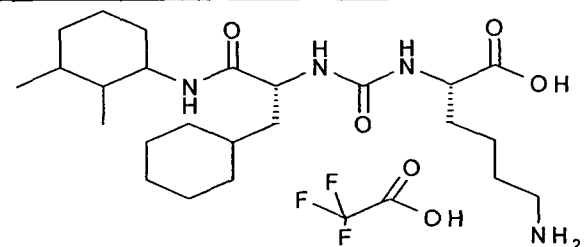
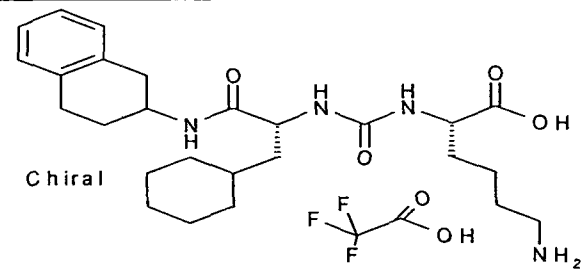
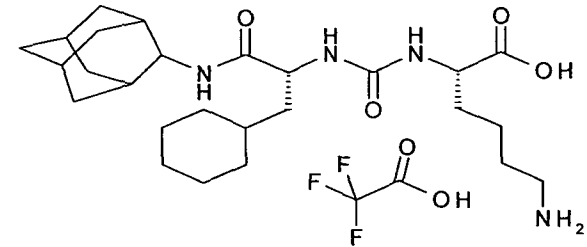
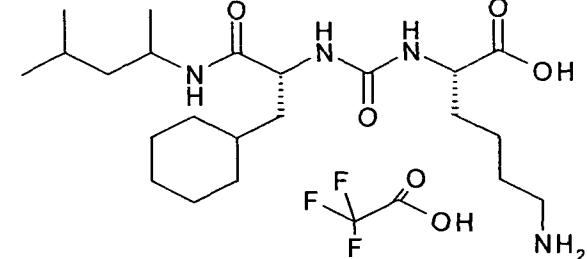
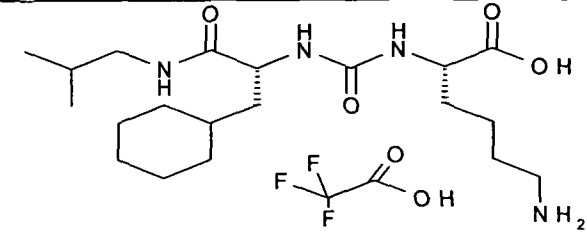
44	Chiral	B	1,37 min	590,27	590,44
45	Chiral	B	1,12 min	547,28	547,40
46		B	1,18 min	538,28	538,35
47	Chiral	B	1,30 min	556,31	556,35

48	 Chiral	B	1,38 min	570,32	570,47
49		B	1,29 min	471,31	471,42
50	 Chiral	B	1,37 min	519,31	519,35
51	 Chiral	B	1,20 min	439,23	439,30
52	 Chiral	B	1,03 min	383,26	383,33
53	 Chiral	B	1,23 min	413,31	413,37

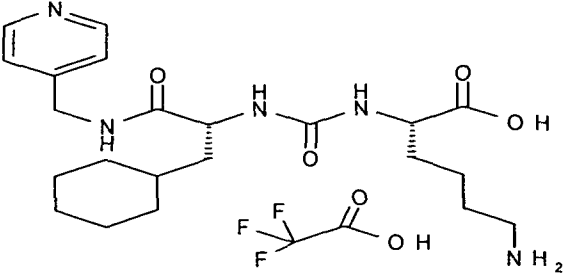
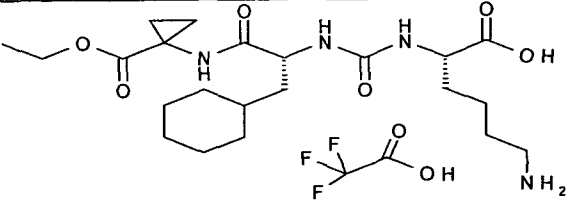
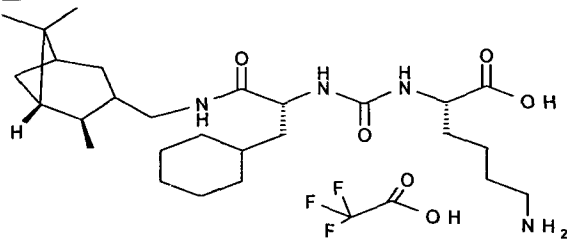
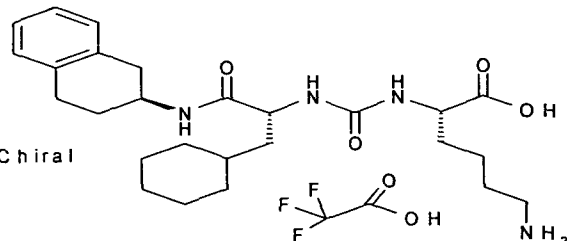
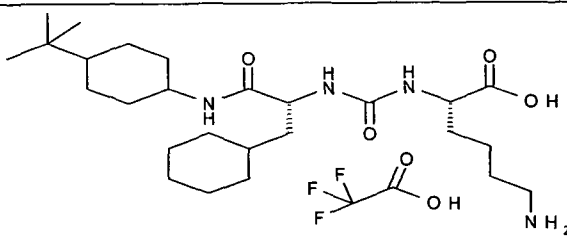
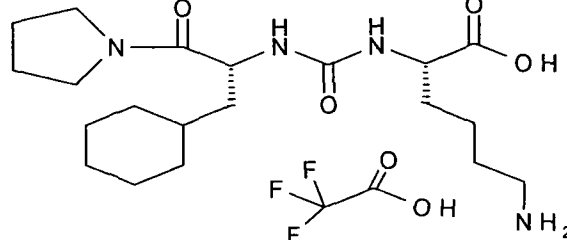
54		B	1,21 min	413,31	413,37
55		B	1,17 min	411,29	411,37
56		B	1,36 min	453,34	453,40
57		B	1,29 min	471,31	471,43
58		B	1,38 min	576,25	576,45
59		B	1,22 min	439,23	439,31

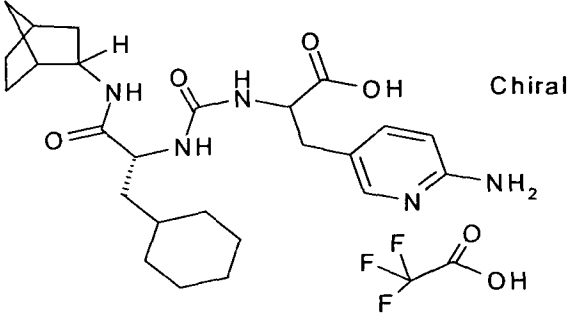
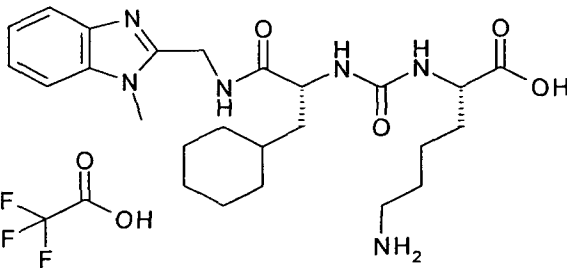
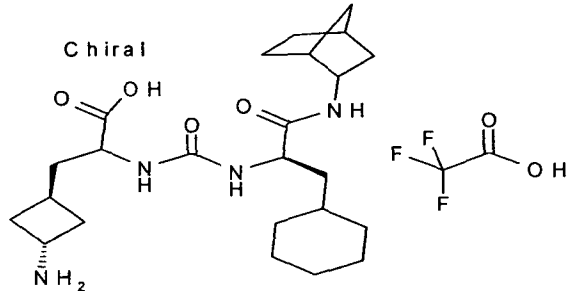
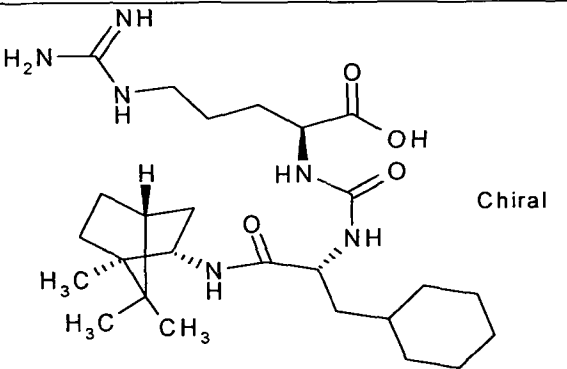
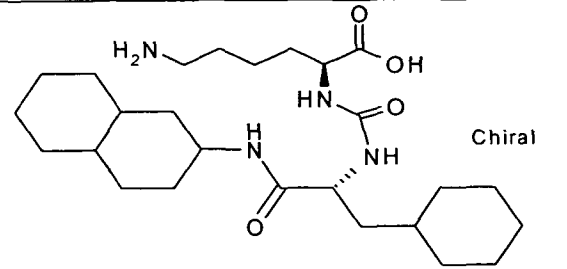
60	 Chiral	B	1,30 min	465,28	465,36
61	 Chiral	B	1,35 min	473,31	473,38
62	 Chiral	B	1,11 min	385,28	385,35
63	 Chiral	B	1,42 min	509,31	509,36
64	 Chiral	B	1,33 min	459,29	459,36

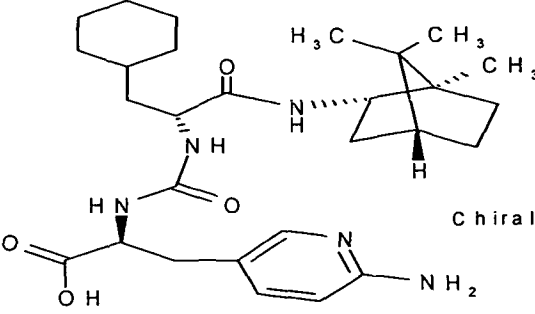
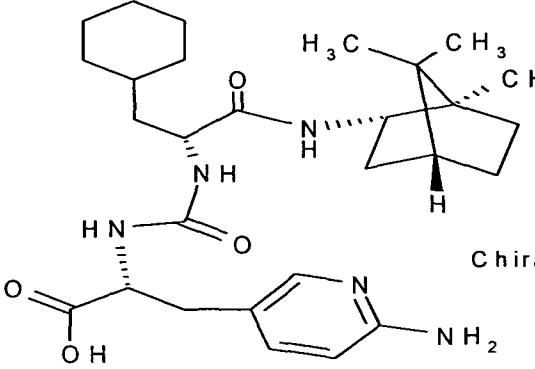
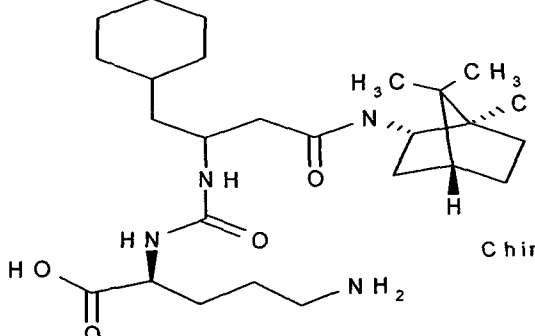
65	 Chiral	B	0,95 min	434,27	434,38
66	 Chiral	B	0,87 min	434,27	434,38
67	 Chiral	B	0,82 min	440,32	440,44
68	 Chiral	B	1,18 min	439,25	439,33
69	 Chiral	B	1,26 min	413,31	413,39
70	 Chiral	B	1,22 min	397,28	397,35

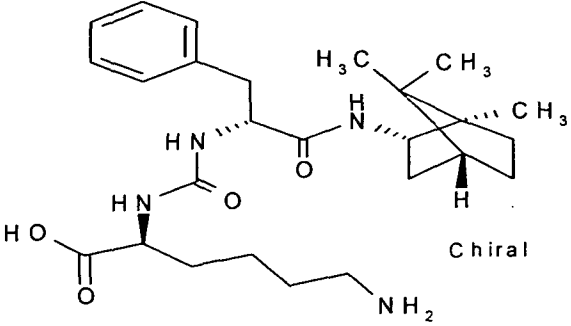
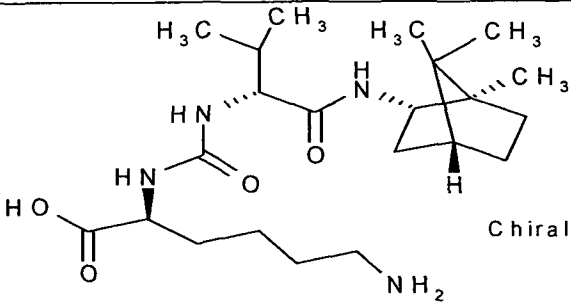
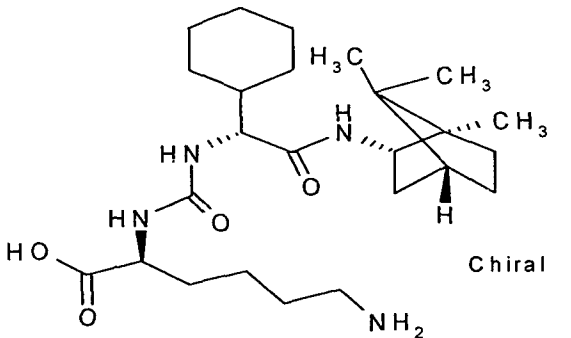
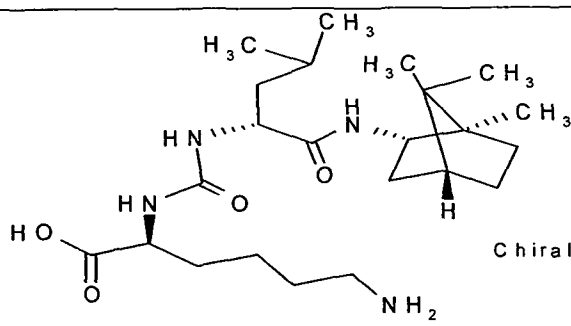
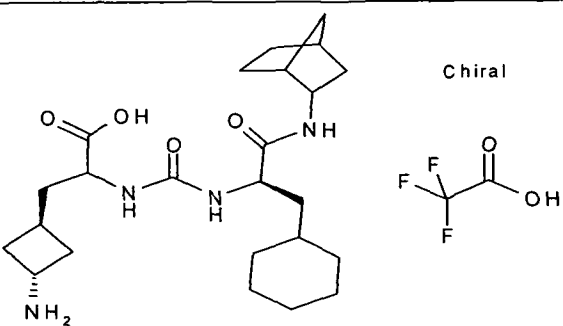
71		B	1,29 min	469,26	469,29
72		C	1,54 - 1,60	451,33	451,35 [M-H] ⁻
73	 Chiral	B	1,38 min	473,31	473,31
74		C	1,58 - 1,72	475,33 [M-H] ⁻	475,32 [M-H] ⁻
75		C	1,46 min	425,31 [M-H] ⁻	425,35 [M-H] ⁻
76		C	1,33 min	397,28 [M-H] ⁻	397,24 [M-H] ⁻

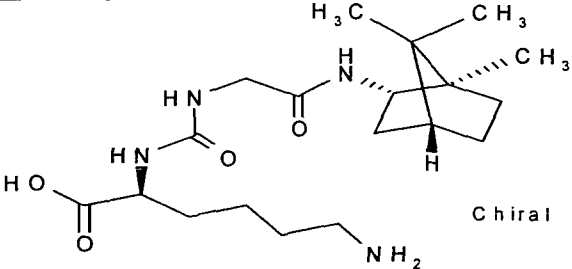
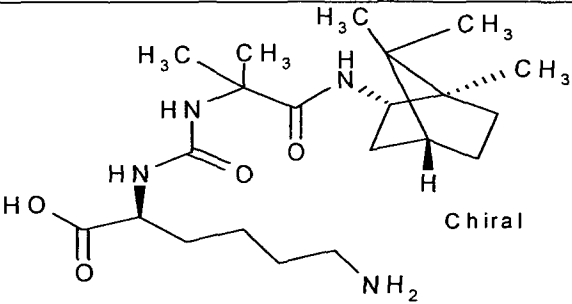
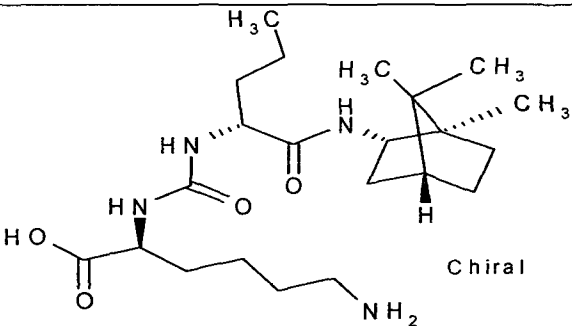
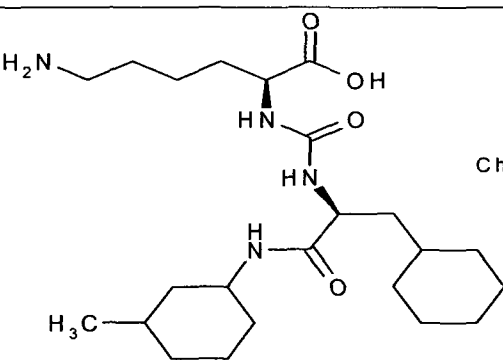
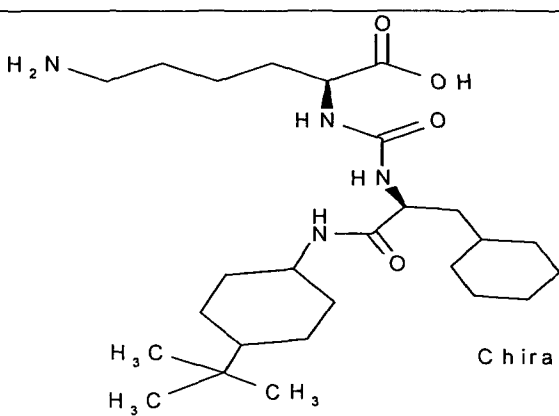
77		C	1,60 min	477,34 [M-H] ⁻	477,36 [M-H] ⁻
		500 MHz ¹ H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.88 (s, br, 3H), 7.63 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.78-1.46 (m, 22H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)			
78		C	1,64 min	489,34 [M-H] ⁻	489,27 [M-H] ⁻
79		C	1,61 min	475,32 [M-H] ⁻	475,25 [M-H] ⁻
80		C	1,34 min	441,27 [M-H] ⁻	441,35 [M-H] ⁻
81		C	1,43 min	423,30 [M-H] ⁻	423,44 [M-H] ⁻

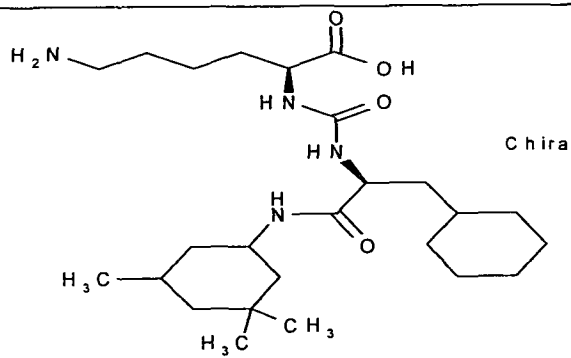
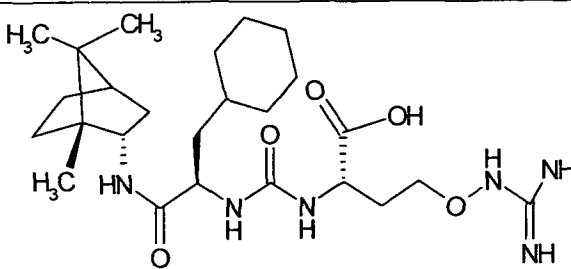
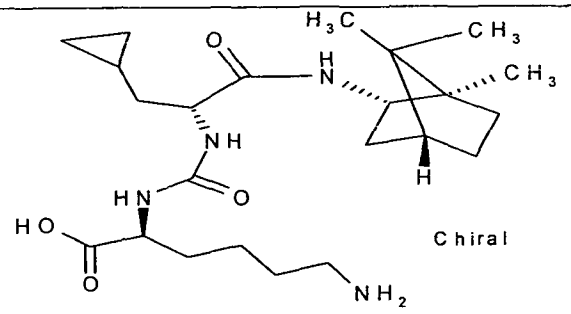
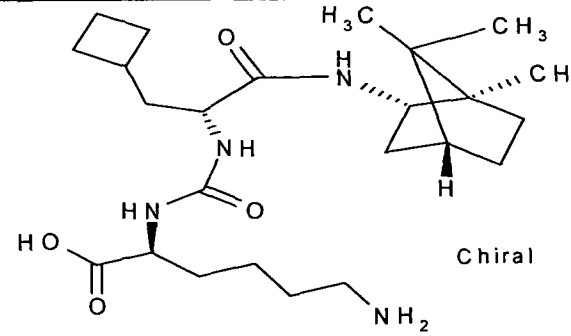
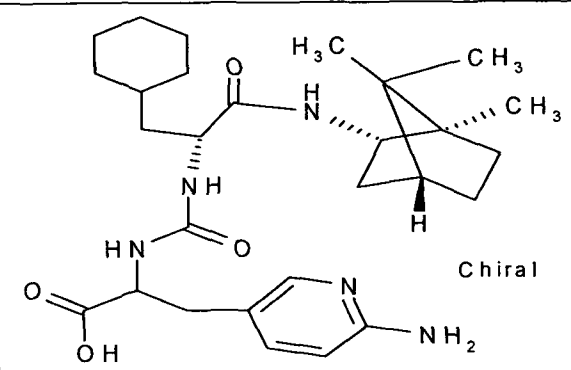
82		B	0,94 min	434,28	434,28
83		C	1,28 min	453,27 [M-H] ⁻	453,33 [M-H] ⁻
84		C	1,72 min	491,36 [M-H] ⁻	491,38 [M-H] ⁻
85		C	1,55 min	471,30 [M-H] ⁻	471,30 [M-H] ⁻
86		C	1,68 min	479,36 [M-H] ⁻	479,47 [M-H] ⁻
87		B	1,15 min	397,28	397,33

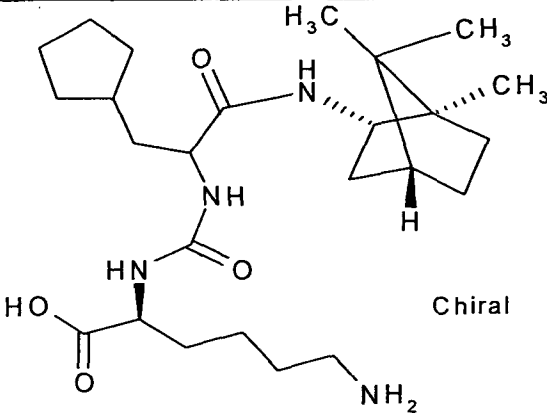
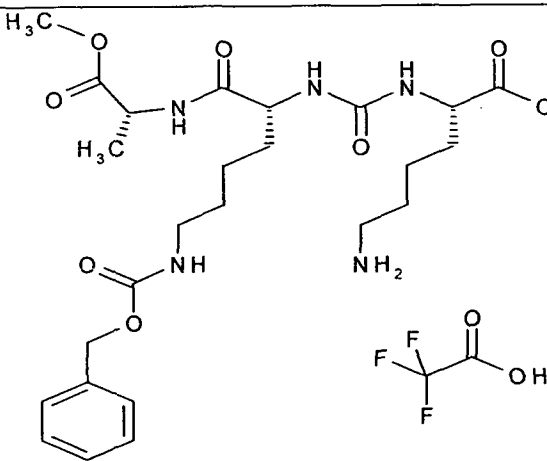
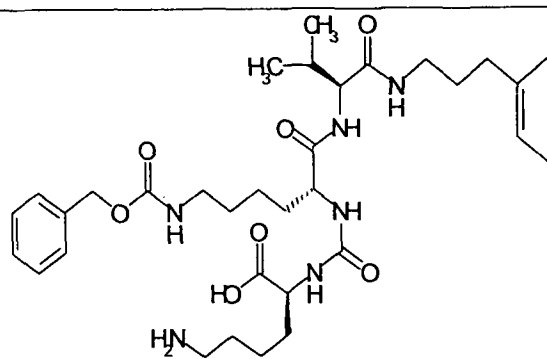
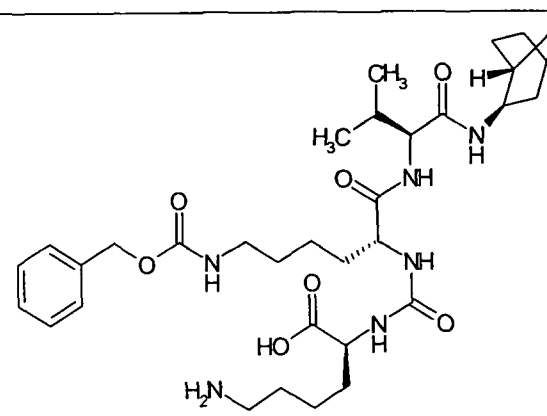
88		B	1,38 min	472,29	472,32
89		B	1,06 min	487,30	487,38
90		C	1,48 min	447,30 [M-H] ⁻	447,40 [M-H] ⁻
91		D	2,13 min	507,37	507,40
92		D	2,16 min	479,36	479,36

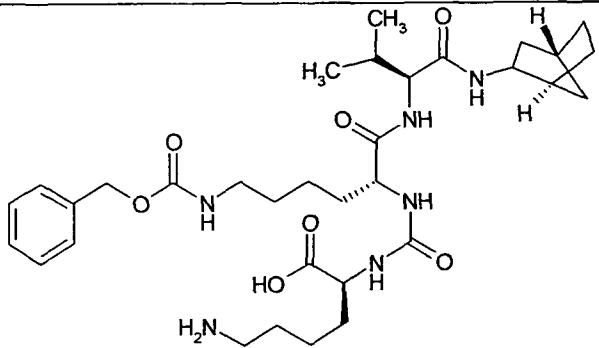
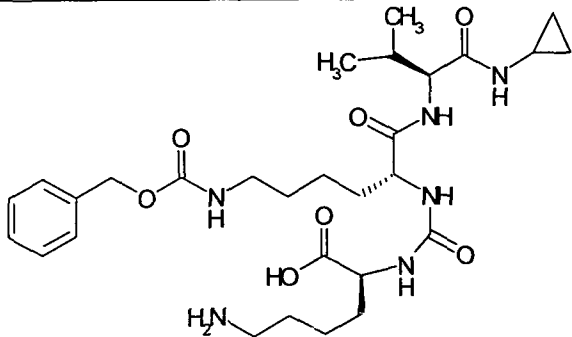
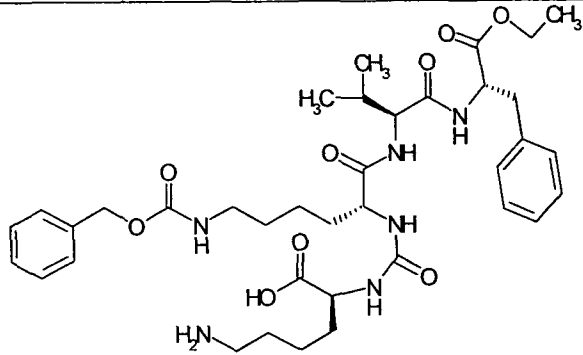
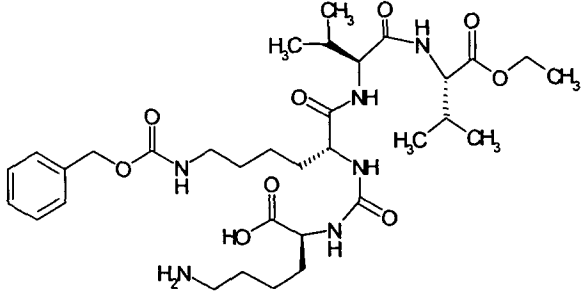
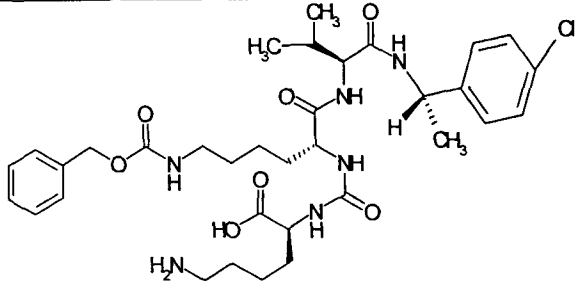
93		A	1,21 min	514,69	514,45
94		A	1,20 min	514,69	514,45
		400 MHz ^1H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.93 (s, br, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 8H), 1.42-1.02 (m, 8H), 0.90-0.77 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.68 (s, 3H)			
95		A	1,13 min	479,69	479,45

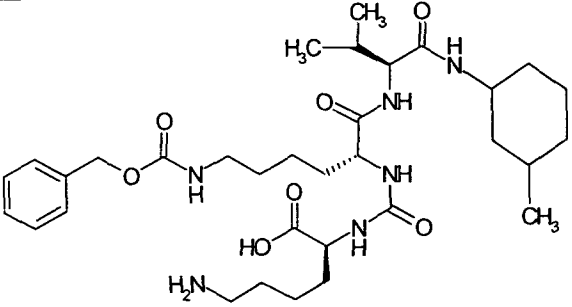
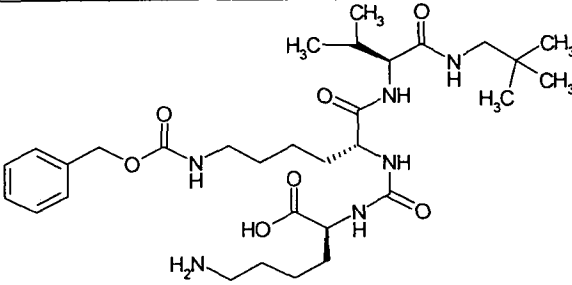
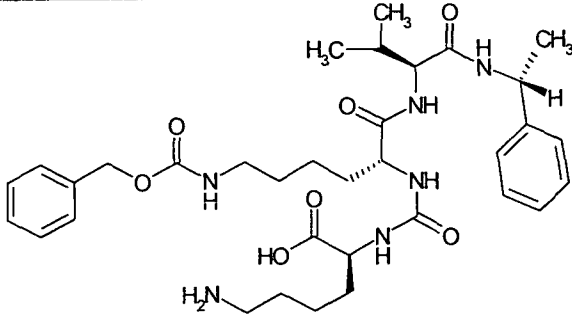
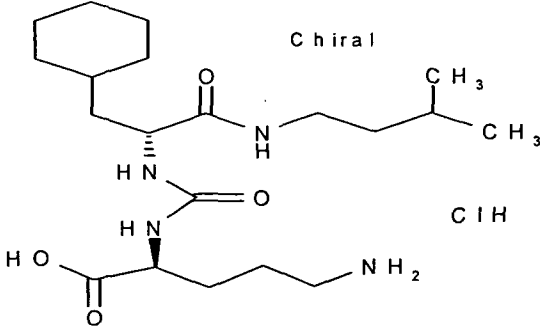
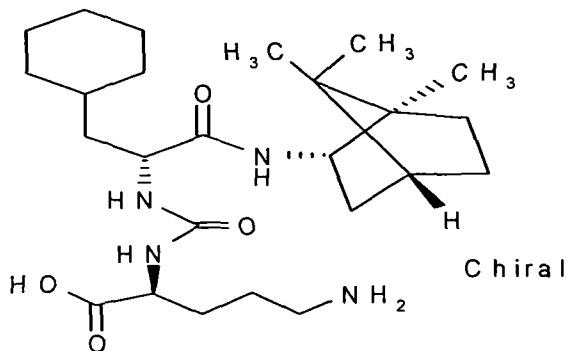
96		A	1,10 min	473,64	473,45
97		A	1,01 min	425,35	425,60
98		A	1,11 min	465,66	465,40
99		A	1,05 min	439,62	439,25
100		C	1,48 min	447,60	447,40

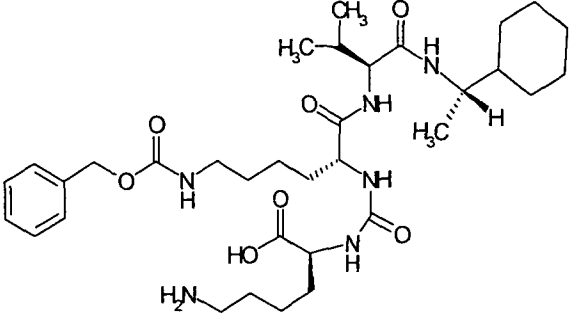
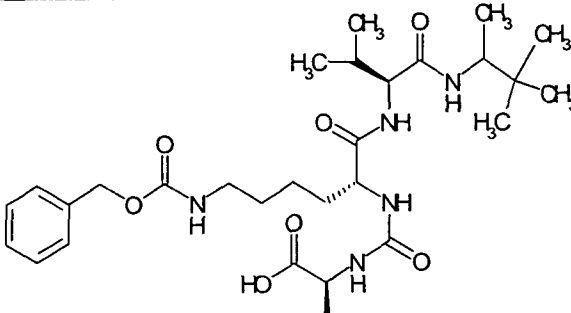
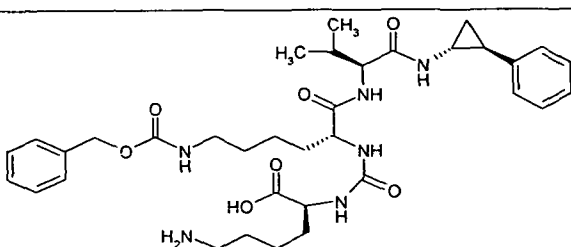
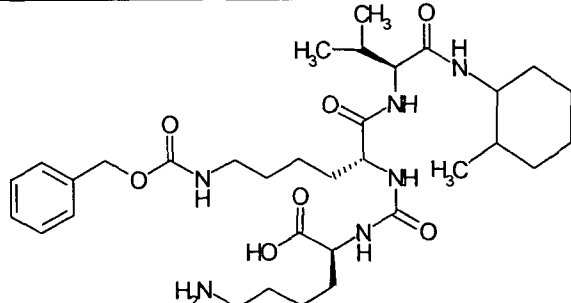
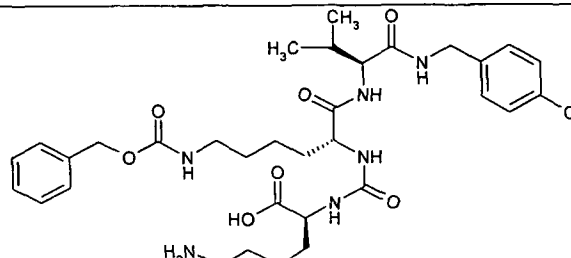
101	 Chiral	A	0,90 min	383,25	383,25
102	 Chiral	A	0,93 min	411,57	411,25
103	 Chiral	A	1,04 min	425,60	425,25
104	 Chiral	B	1,35 min	439,33	439,52
105	 Chiral	B	1,56 min	481,38	481,58

106	 Chiral	B	1,47 min	467,36	467,56
107		B	1,51 min	509,67	509,44
108	 Chiral	A	1,05 min	437,61	437,25
109	 Chiral	A	1,10 min	451,63	451,25
110	 Chiral	A	1,22 min	514,69	514,25

111	 Chiral	A	1,13 min	465,66	465,30
112		B	1,18 min	538,63	538,35
113		C	1,60 min	669,85	669,57
114		C	1,53 min	645,83	645,52

115		B	1,53 min	645,83	645,52
116		C	1,38 min	591,73	591,45
117		C	1,60 min	727,89	727,50
118		C	1,53 min	679,84	679,53
119		C	1,61 min	690,27	689,48 690,26

120		C	1,57 min	647,84	647,53
121		C	1,51 min	621,80	621,54
122		C	1,53 min	655,82	655,54
123		A	1,01 min	399,56	399,25
124		A	1,17 min	465,66	465,35

125		C	1,61 min	661,87	661,55
126		C	1,54 min	635,83	635,57
127		C	1,57 min	667,83	667,50
128		C	1,55 min	647,84	647,53
129		C	1,57 min	676,24	675,45 677,46

Beispiel 130:

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure

Beispiel 130a) [(R)-5-tert-Butoxycarbonylamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure benzylester

- 5 Eine Lösung von kommerziell erhältlicher (R)-6-Benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure (1 g, 2,63 mmol) und kommerziell erhältlichem (S)-2-Amino-3-methyl-butyramid Hydrochlorid (0,40 g, 2,63 mmol) in 12 ml CH₂Cl₂ und 4 ml DMF wurde in dieser Reihenfolge mit N-Methylmorpholin (0,87 ml, 7,9 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,46 g, 3,41 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,65 g, 3,41 mmol) versetzt und etwa 14 h bei RT gerührt. Flashchromatographie (Gradient Heptan/AcOEt nach CH₂Cl₂/MeOH) ergab 1 g des Produktes (79%).

15 Beispiel 130b)

[(R)-5-Amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure benzyl ester hydrochlorid

- 20 Eine Lösung von [(R)-5-tert-Butoxycarbonylamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure benzylester (1 g, 2,09 mmol) in 30 ml CH₂Cl₂ wurde mit 5 ml H₂O und 5 ml konz. HCl/H₂O versetzt und bis zur vollständigen Abspaltung der Boc-Schutzgruppe auf 40 °C erhitzt. Extraktion mit H₂O/ CH₂Cl₂, Trocknen der organischen Phase über MgSO₄ und Eindampfen ergab 230 mg (27%) des Produktes.

25 Beispiel 130c)

(S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Trifluoracetat

- 30 Kommerziell erhältliches (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Hydrochlorid (89 mg, 0,26 mmol) wurde in 4 ml DMF mit NEt₃ (0,12 ml, 0,53 mmol) und 1,1'-Carbonyl-diimidazol (43 mg, 0,26 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde [(R)-5-Amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-

- propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure-benzylester Hydrochlorid (100 mg, 0,24 mmol) zugesetzt und das Gemisch bis zum vollständigen Umsatz des intermediär gebildeten Imidazolides auf 80 °C erhitzt. Präp. HPLC ergab 76 mg (39%) des (S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Trifluoracetats.

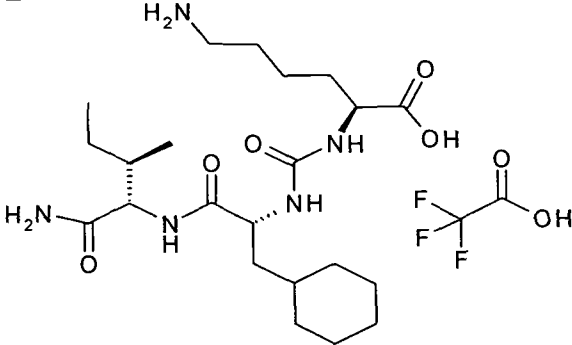
Beispiel 130d)

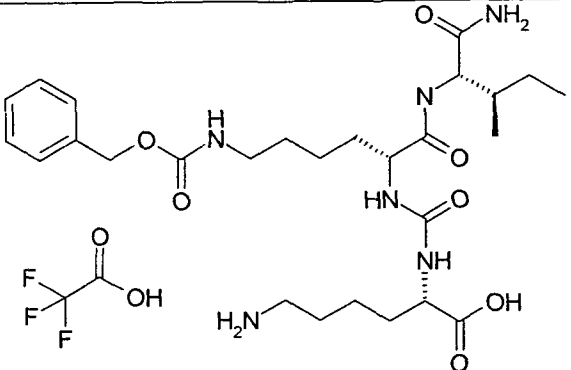
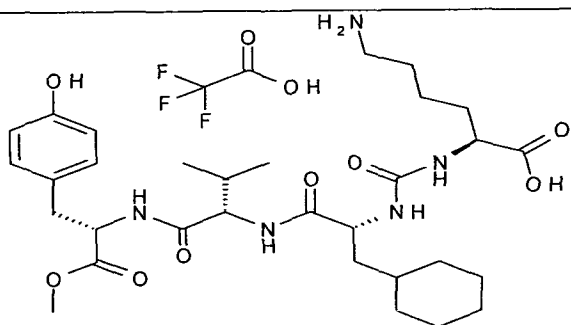
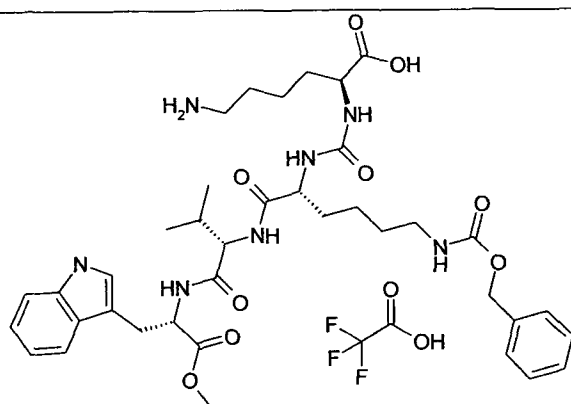
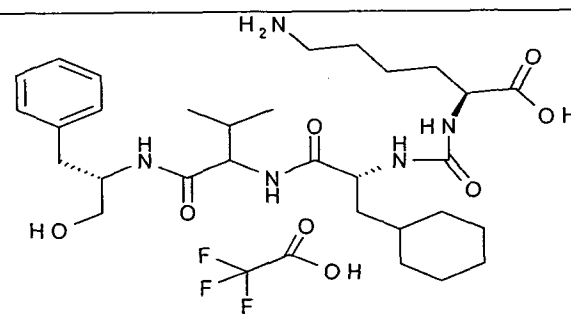
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetat

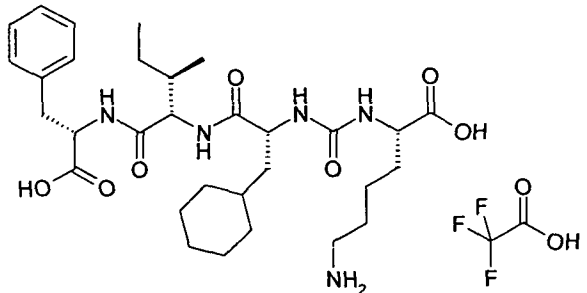
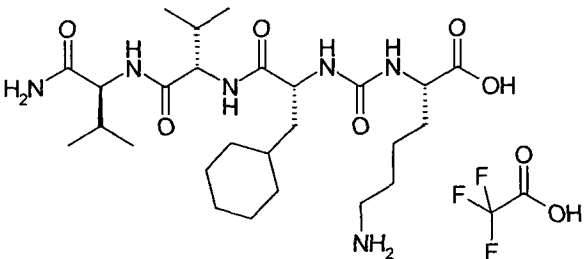
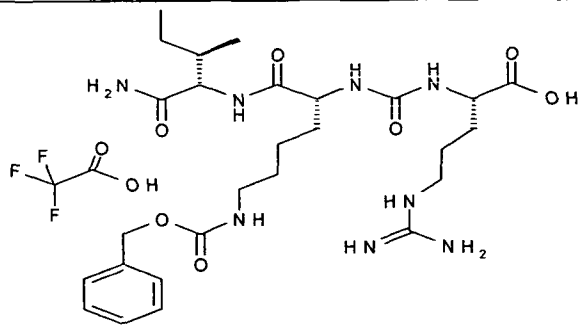
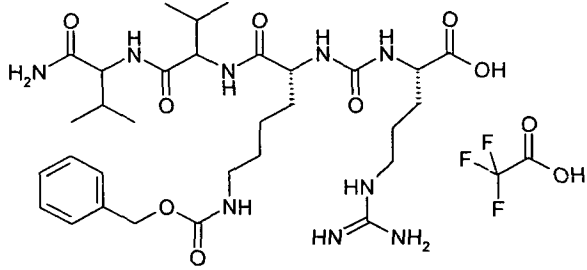
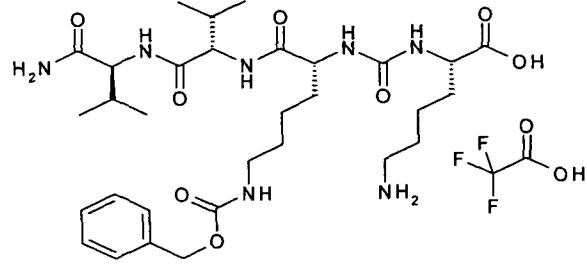
- 10 (S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Trifluoracetat (37 mg, 0,045 mmol) wurde in 5 ml CH₂Cl₂ und 1 ml TFA gelöst und 14 h bei RT gerührt. Präp. HPLC ergab 21 mg (70%) des (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetats.

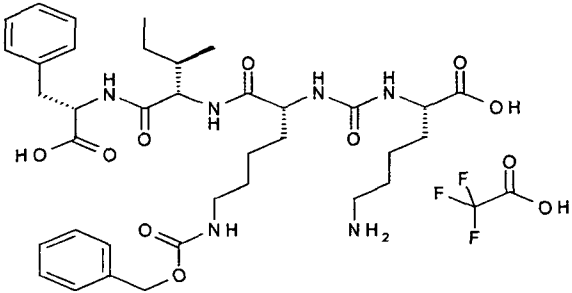
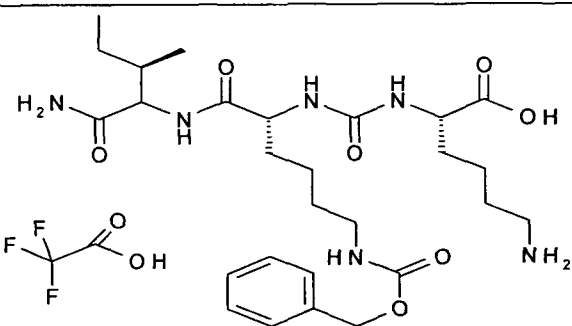
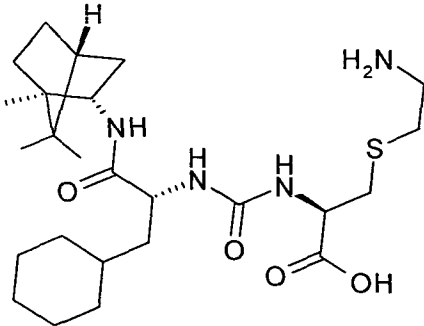
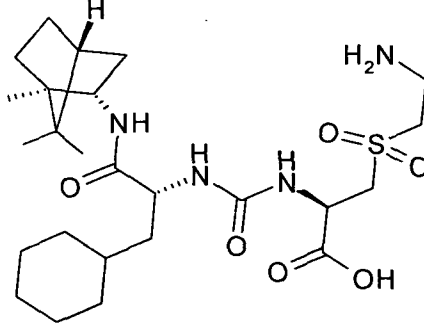
LC/MS: R_t (min) = 1,17 ber.: [M+H]⁺ = 551,32, gefunden gef.: 551,31 (Methode B).

Analog zu Beispiel 130 wurden folgende Beispiele hergestellt:

Bei- spiel	Formel	LC/MS Metho- de	R _t	[M+H] ⁺ ber.	[M+H] ⁺ gef.
131		B	1,24 min	456,31	456,30

132		B	1,18 min	565,33	565,31
133		B	1,36 min	620,36	620,30
134		B	1,43 min	752,39	752,27
135		B	1,33 min	576,37	576,35

136		B	1,35 min	604,37	604,33
137		B	1,16 min	541,37	541,34
138		B	1,19 min	593,34	593,37
139		B	1,18 min	678,39	678,44
140		B	1,20 min	650,38	650,40

141		B	1,34 min	713,38	713,39
142		B	1,16 min	565,33	565,35
142a	 Cl	D	2,86 min	497,32	497,23
142b	 Cl	D	2,77 min	529,31	529,15

Beispiel 143

(S)-6-Amino-2-(3-((S)-1-((S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl)-sulfamidyl)-hexansäure

Beispiel 143a)

(S)-2-((S)-2-Amino-3-methyl-butyryl-amino)-3-methyl-buttersäuremethylester
600mg (1,65 mmol) kommerziell erhältlicher (S)-2-((S)-2-Benzoyloxycarbonylamino
-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-buttersäuremethylester (Z-Val-Val-OMe) wurde in 10
mL Methanol gelöst, mit 20 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt und für 2 h bei RT
5 unter einer Wasserstoffatmosphäre (1bar) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde
abfiltriert und eingeeengt und ergab quantitativ die Titelverbindung.
LC/MS: $R_t(\text{min})$ 0,85; ber.: $[M+H]^+$ 231,17 gef.: 231,16 (Methode B).

Beispiel 143b)

- 10 (S)-2-[(S)-2-((S)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-3-methyl-
butyrylamino]-3-methyl-buttersäuremethylester
247mg Z-Phe-OH (0,825 mmol, 1eq) wurden in trockenem 10 mL DMF bei 0 °C unter
Argon gelöst. Anschließend wurden 56 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0,5 eq), 221mg 1-
Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (1,4 eq) und 346 µL Hünigs
15 Base (2,4 eq) zugesetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wurden 190 mg der
Verbindung aus Beispiel 143a) zugesetzt und die Mischung für 20 h bei RT gerührt.
Die Reaktionsmischung wurde mit 50 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit
Ethylacetat (2 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4
getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit
20 Heptan/Ethylacetatgemischen chromatographiert. Man erhielt 314 mg der
gewünschten Verbindung.
LC/MS: $R_t(\text{min})$ 1,85; ber.: $[M+H]^+$ 512,28 gef. 512,36 (Methode B).

Beispiel 143c)

- 25 (S)-2-[(S)-2-((S)-2-Amino-3-phenyl-propionylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-methyl-
buttersäuremethylester
Die Z-Entschützung von Z-Phe-Val-Val-OMe zu Phe-Val-Val-OMe wurde wie in
Beispiel 143a) beschrieben und lieferte 247 mg der Titelverbindung durchgeführt.
LC/MS: $R_t(\text{min})$ 1,09; ber.: $[M+H]^+$ 378,24 gef. 378,33 (Methode B).

30

Beispiel 143d)

2-Oxo-oxazolidin-3-sulfonylchlorid

Zu einer Lösung von 2,25g Chlorsulfonylisocyanat (15,9 mmol, 1,0eq) in Dichlormethan (100 mL) unter Argon wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von 1,13 mL 2-Bromethanol (15,9 mmol, 1,0 eq) in Dichlormethan (20 mL) so zugegeben, dass die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Nach Beendigung der Zugabe wurde für 30 min bei 0 °C weitergerührt. Das so erhaltene Produkt wurde direkt im nächsten Schritt weiter umgesetzt.

Beispiel 143e)

(S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonylamino)-hexansäure-tert-butylester

Zu der in Beispiel 143d) erhaltenen Lösung wurde eine Suspension von 5,39g H-Lys(Boc)-OtBu-Hydrochlorid (15,9 mmol, 1,0 eq) und 7,1 mL Triethylamin (50,9 mmol, 3,2 eq) in Dichlormethan (70mL) so zugegeben, dass die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Nach Beendigung der Zugabe ließ man auf RT kommen und für weitere 2 h rühren. Die Reaktionsmischung wurde dann mit 200 mL 0,2 M Salzsäure versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 mL 0,2 M Salzsäure gewaschen und eingeeengt. Man erhielt 5,5 g des gewünschten Materials als farbloses Öl, welches bei Stehenlassen kristallisierte.

LC/MS: R_f (min) 1,76; ber.: $[M+H]^+$ 452,14 gef. 452,18 (Methode B).

Beispiel 143f)

(S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexansäure-tert-butyl ester

240 mg Phe-Val-Val-OMe (Verbindung aus Beispiel 143c), 0,636 mmol, 1 eq) wurde mit 345 mg der Verbindung aus Beispiel 143e) in 7 mL Acetonitril gelöst und mit 106 µL Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 80 °C gerührt und nach dem Abkühlen eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Laufmittel gereinigt. Es wurden 275 mg der Titelverbindung erhalten.

LC/MS: R_f (min) 1,733; ber.: $[M+H]^+$ 742,41 gef. 742,35 (Methode A).

Beispiel 143g)

(S)-6-Amino-2-(3-{[(S)-1-[(S)-1-[(S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl]-hexansäure

Eine Lösung von 270 mg der Verbindung aus Beispiel 143f) in 4mL

- 5 Dichlormethan/TFA (1:1, v/v) wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt und lieferte 131 mg der Titelverbindung als Trifluoracetat.

LC-MS: $R_t(\text{min})$ 1,16; ber.: $[M+H]^+$ 586,29 gef. 586,39 (Methode B).

10 Beispiel 144

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-sulamidyl}-hexansäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 143 unter Einsatz eines kommerziell erhältlichen endo-Norborbonylamin anstelle des Dipeptids in Beispiel 143c).

- 15 LC-MS: $R_t(\text{min})$ 1,34; ber.: $[M+H]^+$ 473,28 gef. 473,36 (Methode B).

Beispiel 145

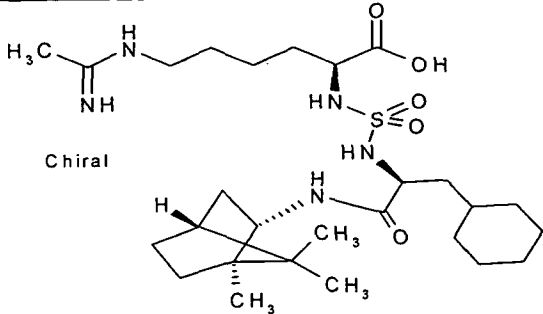
(S)-6-Amino-2-[3-[(S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl]-sulfamidyl]-hexansäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 143 unter Einsatz eines kommerziell

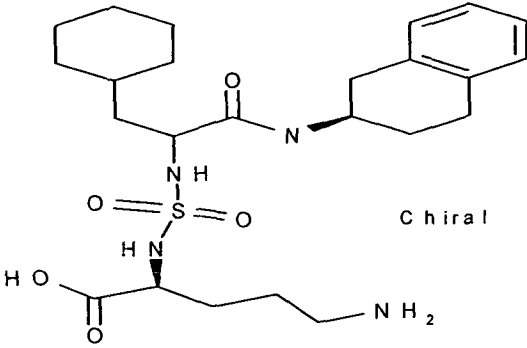
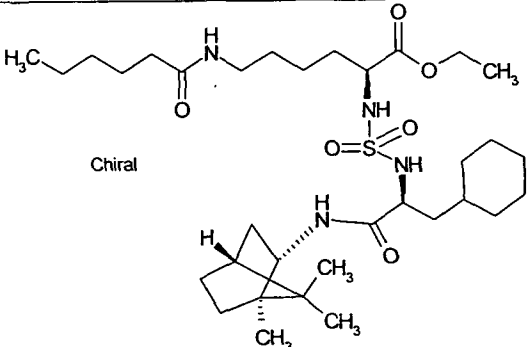
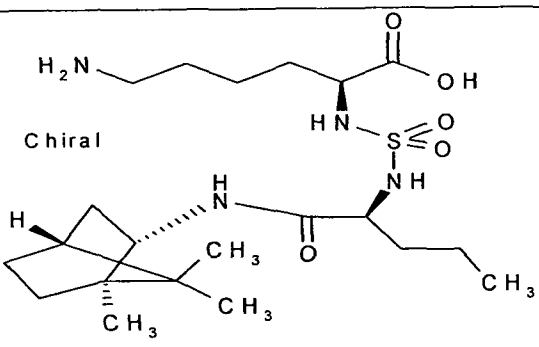
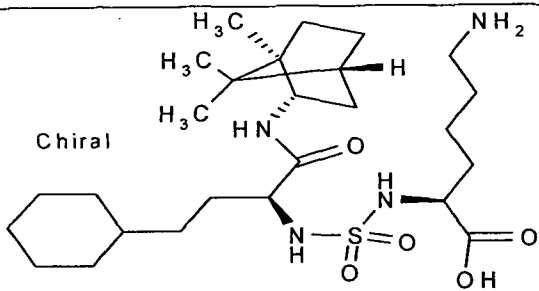
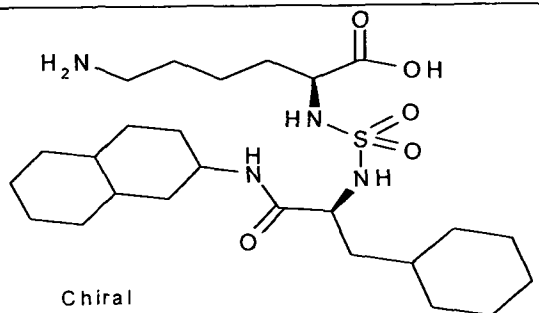
- 20 erhältlichen Cyclohexylamins anstelle des Dipeptids in Beispiel 143c).

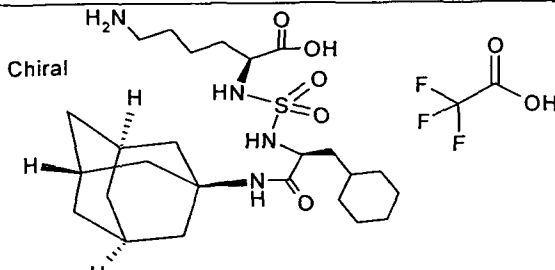
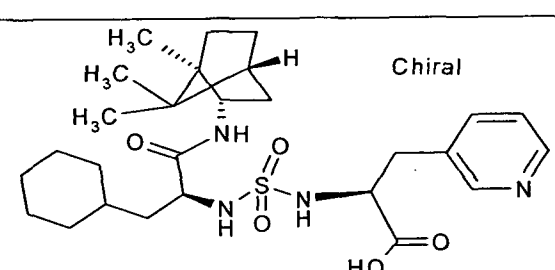
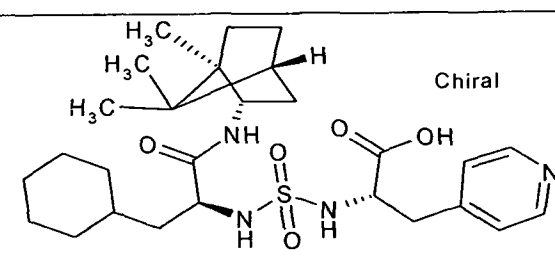
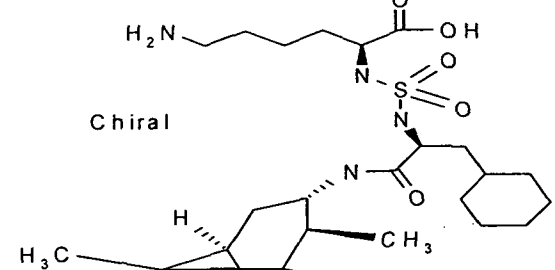
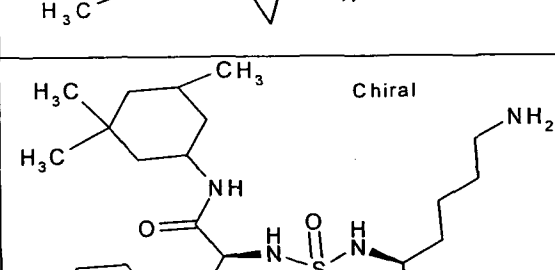
LC-MS: $R_t(\text{min})$ 1,20; ber.: $[M+H]^+$ 455,24 gef. 455,33 (Methode B).

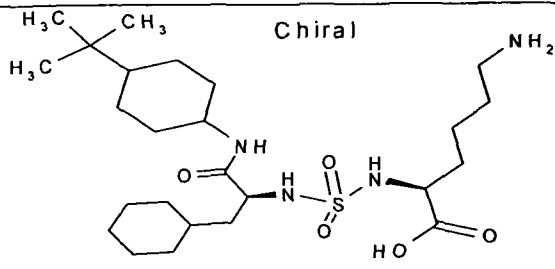
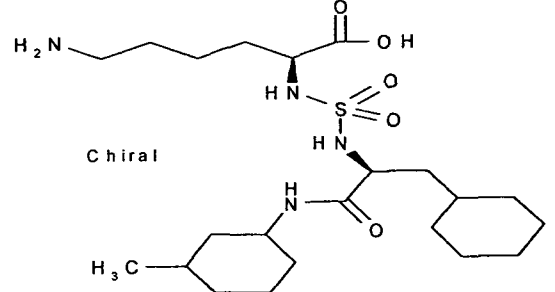
Analog zu Beispiel 143 wurden folgende Beispiele hergestellt:

Bei- spiel	Formel	LC/MS Methode	R_t	$[M+H]^+$ ber.	$[M+H]^+$ gef.
146		D	2,20	556,35	556,36

147		D	2,40	578,34	578,41
148		D	1,80	447,26	447,28
149		D	2,21	543,33	543,38
150		C	1,58	485,28	485,39

151	 Chiral	A	1,14	496,67	495,35
152	 Chiral	D	3,21	641,43	641,34
153	 Chiral	D	1,96	461,28	461,23
154	 Chiral	D	2,29	529,34	529,34
155	 Chiral	B	1,51	515,33	515,34

156	 Chiral	F	1,63	513,31	513,33
157	 Chiral	C	1,91	533,28	533,17
158	 Chiral	C	1,84	533,28	533,23
159	 Chiral	B	1,51	515,33	515,56
160	 Chiral	B	1,50	503,33	503,49

161	 Chiral	B	1,58	517,34	517,49
162	 Chiral	B	1,38	475,30	475,45

Beispiel 163

(S)-6-Amino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbonyl)-ethylsulfamidyl]]-hexansäure

- 5 1) (S)-6-Benzoyloxycarbonylamino-2(2-oxo-oxazolidin-sulfonylamino)-hexansäure benzylester

Zu einer Lösung von 5,21 g Chlorsulfonylisocyanat (36,9 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethane (300 mL) wurde bei 0 °C unter Argon langsam eine Lösung von 2,61 mL 2-Bromethanol (36,9 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethan (20 mL) gegeben, so daß die interne Temperatur unter 10 °C blieb. Anschließend wurde weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 15,0 g H-Lys(Z)-OBzL•HCl (36,9 mmol, 1,0 equiv.) und 16,5 mL Triethylamin (118,0 mmol, 3,2 equivalente (equiv.)) in 120 mL CH₂Cl₂ getropft, so, daß die Temperatur des Reaktionsgemischs nicht über 10 °C kam. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT 4 h gerührt. Anschließend wurde die organische Lösung dreimal mit 100 mL 0,2M HCl (aq.) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 18,4 g der rohen Titelverbindung als farbloses Öl, welches direkt in Schritt 3 weiter eingesetzt wurde.

LC-MS: R_t(min) 1,82; Ber.: [M+H]⁺ 520,17 Gef.: 520,30 (Method B).

- 20 2) [(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbonyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 5,0 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyclohexyl-propion-säure (Boc-Cha-OH, 18,4 mmol, 1,0 equiv.) in DMF (60 mL) wurden bei 0 °C unter Argon 3,53 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (18,4 mmol, 1,0 equiv.), 1,25 g 1-Hydroxybenzotriazol (9,2 mmol, 0,5 equiv.) und 7,3 mL Hünigs Base gegeben und die Mischung wurde 30 min gerührt. Anschließend wurden 2,83 g (R)-(+)-Bornylamin (18,4 mmol, 1,0 equiv.) und 3,7 mL Hünigs Base zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gequenchet mit NaHCO₃ (gesättigt, aq.) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens ergab 6,58 g (88% Ausbeute) der Titelverbindung als farbloses Öl.

LC-MS: R_t(min) 2,42; Ber.: [M+H]⁺ 407,33 Gef.: 407,32 (Method B).

3) (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamid Trifluoracetat

Zu einer Lösung von 6,5 g [(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester (16,0 mmol) in 50 mL CH₂Cl₂ wurden unter Argon bei 0 °C langsam 50 mL TFA gegeben. Man ließ auf RT kommen. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt. Die Titelverbindung wurde als schwach gelbes Öl erhalten, welches direkt im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

LC-MS: R_t(min) 1,60; Ber.: [M+H]⁺ 307,27 Gef.: 307,39 (Method C).

4) (S)-6-Benzyloxycarbonylamino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]sulfamidyl]]-hexansäurebenzylester

11,63 g (S)-6-Benzyloxycarbonylamino-2(2-oxo-oxazolidine-sulfonylamino)-hexansäurebenzylester (22,4 mmol, 1,4 equiv.) und 4,9 g (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamid Trifluoracetat (16,0 mmol, 1,0 equiv.) wurden in 80 mL MeCN suspendiert und nach Zugabe von 8,9 mL Et₃N wurde die Mischung 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetat-Gemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 9,0 g (76% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

LC-MS: R_t (min) 2,61; Ber.: $[M+H]^+$ 739,41 Gef.: 739,43 (Method B).

5) (S)-6-Amino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]]-hexansäure

9,0 g (S)-6-Benzoyloxycarbonylamino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-

5 trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]]-hexansäurebenzylester (12,2 mmol) wurden in 90 mL Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg 10% Pd/C 3,5 h bei RT und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und eingeeengt. Man erhielt 6,1g (97%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 100 mg der Verbindung wurden in 5 mL MeCN gelöst. Nach Zugabe von 50 mL Wasser
10 wurde eine Suspension erhalten. Nach Gefriertrocknung erhielt man einen farblosen Feststoff.

LC-MS: R_t (min) 1,70; Ber.: $[M+H]^+$ 515,33 Gef.: 515,35 (Method F).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0,68 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,97 (dd, 1H, $J = 4,8, 13,0$ Hz), 1,08-1,34 (m, 7H), 1,35-1,55 (m, 5H), 1,56-1,72 (m, 9H),

15 1,78 (d, 1H, $J = 13,0$ Hz), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,75 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,51 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 3,83 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,03-4,10 (m, 1H), 6,91-7,05 (br, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,5-8,2 (br, 2H).

Beispiel 164

20 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure

1) 2-Amino-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionsäure-tert-butylester

660 mg N-(Diphenylmethylen)glycin-tert-butylester (2,23 mmol, 1,0 equiv) wurden in 15 mL trockenem THF gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden
25 2,23 mL 1 M Lithium-hexamethyldisilazan (LiHMDS)-Lösung in THF tropfenweise zugegeben und die Mischung 15 min bei 0°C gerührt. Danach wurden 642 mg (5-Bromomethyl-pyridin-2-yl)-carbaminsäure-tert-butyl ester (2,23 mmol, 1,0 equiv) zugegeben und die Mischung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde mit 18 mL ges. Citronensäure gequench und 1 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat
30 (2x 30 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit 50 mL 1M HCl gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden vereint und mit 2M NaOH auf pH 10 gestellt und anschließend 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 600 mg (80% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

LC-MS: R_t(min) 1,06; Ber.: [M+H]⁺ 338,21 Gef.: 338,27 (Method B).

- 5 2) 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-propionsäure-tert-butyl ester

Zu einer Lösung von 251 mg Chlorsulfonylisocyanate (1,78 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethan (10 mL) unter Argon bei 0 °C wurde langsam eine Lösung von 0,126 mL 2-Bromethanol (1,78 mmol, 1,0 equiv.) in Dichlormethan (10 mL) getropft, so dass
10 die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Nach der Zugabe wurde die Mischung für weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise eine Mischung aus 600 mg 2-Amino-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionsäure-tert-butylester (1,78 mmol, 1,0 equiv.) und 0,545 mL Triethylamin (3,91 mmol, 2,2 equiv.) in 5 mL CH₂Cl₂ gegeben, so dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Nach der
15 Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch weitere 3 h bei RT gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens chromatographiert. Man erhielt 320 mg (37% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

LC-MS: R_t(min) 1,40; ber.: [M+H]⁺ 487,19 gef.: 487,26 (Method B).

- 20 3) 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl] propionsäure-tert-butylester

320 mg 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonylamino)-propionsäure-tert-butylester (0,66 mmol, 1,0 equiv.) und 277 mg (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamid
25 Trifluoracetat (0,66 mmol, 1,0 equiv.), hergestellt wie oben beschrieben, wurden in 12 mL MeCN suspendiert und nach Zugabe von 0,37 mL Et₃N für 20 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit
30 Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 139 mg (30% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

LC-MS: R_t(min) 2,19; Ber.: [M+H]⁺ 706,42 Gef.: 706,54 (Method B).

4) 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure Trifluoracetat

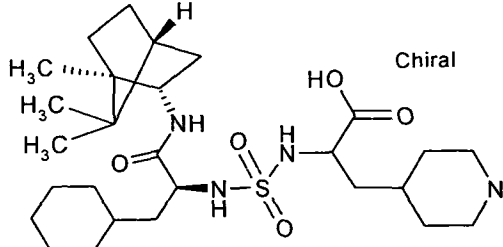
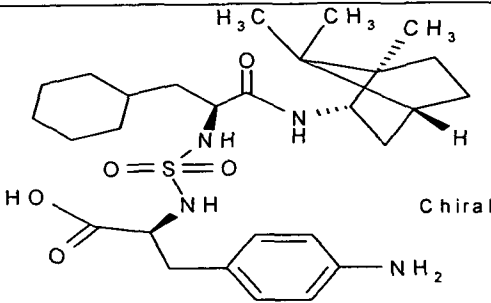
135 mg 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]

- 5 propionsäure-tert-butylester (0,19 mmol) wurden in 1,0 mL CH₂Cl₂ gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0,8 mL TFA zugegeben und die Mischung bei RT gerührt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile evaporiert und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 70 mg (55% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

- 10 LC-MS: R_t(min) 1,61; Ber.: [M+H]⁺ 550,31 Gef.: 550,39 (Method B), 1:1-Mischung der Diastereomeren.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0,67 (s, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,82 (s, 6H), 0,79-0,92 (m, 4H), 1,08-1,39 (m, 16H), 1,56-1,78 (m, 16H), 2,01 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,11 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 2,70 (dd, 1H, J = 6,4, 13,9 Hz), 2,79 (dd, 2H, J = 7,0, 13,9 Hz), 2,94 (dd, 1H, J = 5,5, 14,1 Hz), 3,73-3,90 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 1H), 6,80 (d, 0,5H, J = 8,0 Hz), 6,94 (dd, 2H, J = 5,3, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,79 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 1,9, 9,1 Hz), 7,88-7,99 (br, 4H)

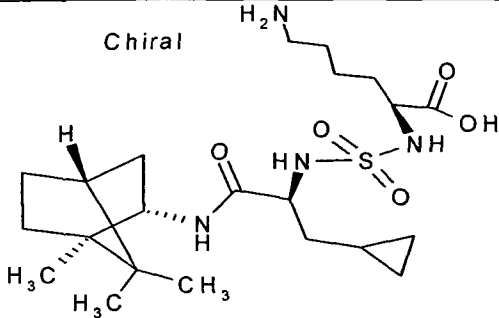
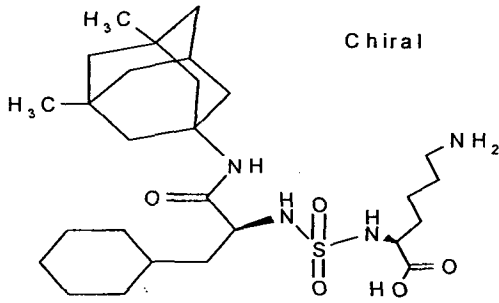
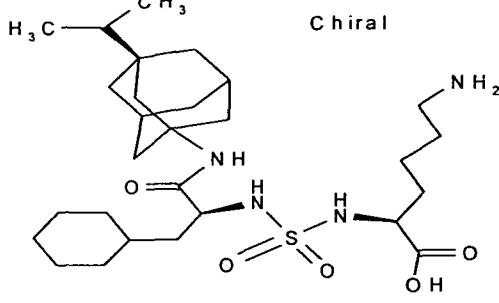
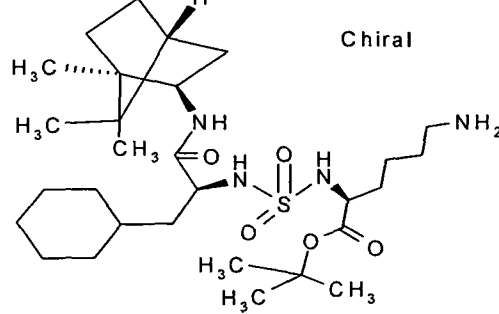
- 20 Analog zu Beispiel 163 wurden folgende Beispiele hergestellt:

165		B	1,55	541,34	541,39
166		B	1,50	549,31	549,35

167	Chemical structure 167: A molecule featuring a cyclohexyl ring connected to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) and a 4-aminobutyl chain. A separate structure shows a trifluoromethyl group (CF₃) attached to a carboxylic acid group (COOH).	B	1,28	447,26	447,25
168	Chemical structure 168: A complex molecule with a bicyclic system (norbornane derivative) connected to a chiral center. This chiral center is linked to a carbonyl group, which is further connected to a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) and a 4-aminobutyl chain. A separate structure shows a carboxylic acid group (COOH) attached to a chiral center.	A	1,20	501,71	501,25
169	Chemical structure 169: A molecule featuring a cyclohexyl ring connected to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) and a 4-aminobutyl chain. A separate structure shows a carboxylic acid group (COOH) attached to a chiral center.	A	1,00	534,74	534,35
170	Chemical structure 170: A molecule featuring a cyclohexyl ring connected to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) and a 4-aminobutyl chain. A separate structure shows a carboxylic acid group (COOH) attached to a chiral center.	A	0,94	528,70	528,25
171	Chemical structure 171: A molecule featuring a cyclohexyl ring connected to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a sulfonamide group (NH-SO₂-NH-) and a 4-aminobutyl chain. A separate structure shows a carboxylic acid group (COOH) attached to a chiral center.	A	0,96	435,61	435,25

172	Chiral	B	1,32	473,28	473,30
173	Chiral	B	1,51	515,33	515,33
174	Chiral	B	1,33	473,30	473,28
175		B	1,45	513,31	513,34
176		B	1,26	435,26	435,28
177		B	1,35	507,26	507,24

178	Chiral	F	1,30	467,23	467,35
179	Chiral	F	1,36	523,23	523,41
180		F	1,53	509,28	509,40
181	Chiral	C	1,60	501,31	501,29
182	Chiral	F	1,69	515,33	515,51

183	 Chiral	B	1,31	473,28	473,39
184	 Chiral	B	1,61	541,34	541,39
185	 Chiral	B	1,66	555,36	555,36
186	 Chiral	B	1,67	571,39	571,50

Pharmakologische Beispiele

Die hergestellten Substanzen wurden mit dem Actichrome Plasma TAFI Activity Kit der Firma American Diagnostica (Pr.Nr. 874) auf Inhibition von TAFIa geprüft. Dabei wurden zu 2 µl 2,5 mM DMSO-Lösung der Substanz 28 µL Testpuffer (20mM Hepes, 150mM NaCl, pH 7,4) und 10 µL TAFIa (American Diagnostica Pr.Nr. 874TAFIA; 2,5 /ml) gegeben und 15 Minuten bei RT in einer 96 half-well Mikrotiterplatte inkubiert. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 10 µL TAFIa „Developer“ (1:2 mit Testpuffer

vorverdünnt) gestartet. Der Zeitverlauf der Reaktion wurde bei 420 nm in einem Mikrotiterplattenreader (SpectraMax plus 384; Fa. Molecular Devices) über 15 Minuten verfolgt.

Die IC_{50} -Werte wurden aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer

5 Verdünnungsreihe der Substanz mit Hilfe der Software Softmax Pro (Version 4.8; Fa. Molecular Devices) berechnet.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

10

15

20

25

30

35

40

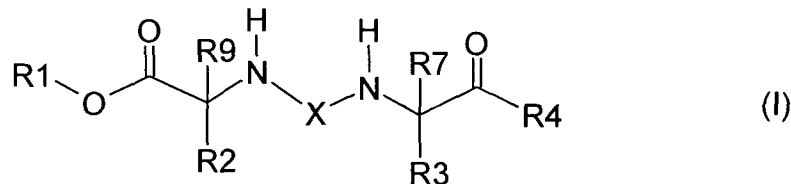
45

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	IC ₅₀ -Wert [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ -Wert [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ -Wert [μM]	Beispiel Nr.	IC ₅₀ -Wert [μM]
2	1,424	57	0,544	107	0,10	146	0,071
10	0,979	64	0,757	108	0,007	149	0,049
11	0,644	69	1,047	109	0,009	150	0,357
12	1,257	72	0,167	110	0,006	153	1,087
13	1,26	73	0,047	111	0,004	154	0,220
16	0,039	74	0,019	113	0,747	155	0,669
19	0,353	75	0,653	114	0,519	156	0,492
20	0,105	76	0,845	115	0,239	157	0,2
21	0,904	77	0,003	118	0,267	159	0,131
25	0,463	78	0,305	119	1,302	163	0,012
26	0,487	79	0,031	120	0,615	164	0,026
27	0,187	81	0,166	121	0,370	165	0,882
28	0,118	84	0,654	122	0,525	169	0,770
29	0,694	85	0,039	124	0,018	172	0,420
31	0,076	86	0,06	126	0,204	173	0,012
32	0,753	88	0,393	127	0,693	174	0,326
33	0,19	90	0,111	128	0,391	175	0,168
34	1,085	91	0,004	129	0,608	177	2,117
37	0,537	92	0,160	133	0,636	180	0,168
38	0,297	93	1,499	134	0,532	182	0,069
39	1,14	94	109,23	135	0,522	183	0,805
41	0,09	95	41,042	137	0,14	184	1,069
42	0,839	96	0,015	139	0,376	185	0,4
43	0,046	97	0,462	140	0,318	186	22,943
44	0,144	98	1,036	142a	0,0007	187	10,176
49	0,106	99	0,057	142b	0,006		
53	0,391	100	0,111	143	9,756		
56	0,133	103	0,015	145	10,601		

Patentansprüche

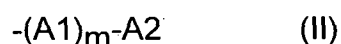
1. Verwendung der Verbindung der Formel I



5 und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität
 10 oder fibrotischen Veränderungen einhergehen, wobei X für -C(O)- oder -SO₂- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,
 2) -(C₁-C₆)-Alkyl,
 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder
 15 4) -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl steht,

R2 für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

20 A1 für 1) -(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 2) -NH-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 3) -NH(C₁-C₆)-Alkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 4) -NH((C₃-C₆)-Cycloalkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2
 25 oder 3 bedeutet,
 5) -O-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 oder

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, Halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert ist,

2) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-NH-C(=NH)-NH_2$,

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

7) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

8) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl- NH_2 , oder

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_0-C_8)$ -Alkylen- $N(R_5)$ -PG,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

- 5 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,
 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkylen-O-PG}$,
 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,
 10 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkylen-C(O)-O-PG}$ oder
 11) Wasserstoffatom, steht,
 R4 für $-N(R_6)_2$, steht,
 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) Wasserstoffatom,
 10 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_3-C_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,
 Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder
 $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
 15 4) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,
 Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-C(O)\text{-N(R}_8)_2$ oder $-O\text{-}$
 $(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
 5) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,
 20 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkyl-N(R}_5\text{)-PG}$,
 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkyl-O-PG}$,
 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$,
 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl-(}C_0-C_4\text{)-Alkyl-C(O)-O-PG}$,
 25 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges
 heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen,
 die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen
 vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene
 Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel

enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

- 5 12) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
 13) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,
 14) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,
 15) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder
 16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-
 10 Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert oder durch PG oder durch -N(R5)₂ substituiert ist, stehen,
 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert
 15 oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,
 R5 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,
 PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion steht,
 20 R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,
 R8 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,
 R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,
 R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) Wasserstoffatom,
 25 2) -(C₁-C₆)-Alkyl,
 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl,
 wobei Phenyl unsubstituiert oder oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,

10 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

15

2. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei X für $-C(O)-$ steht.

3. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei X für $-SO_2-$ steht.

20

4. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

25 R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Thiazolyl- NH_2 ,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

- 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_3-C_8\text{)-Cycloalkyl-NH}_2$,
 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(}C_1-C_4\text{)-Alkyl}$,
 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 9) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(}C_1-C_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 5 unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-,
 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(}C_1-C_4\text{)-Alkyl}$,
 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder
 durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach
 10 durch R15 substituiert ist, oder
 12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_x\text{-(}C_1-C_4\text{)-Alkylen-NH}_2$ worin x die ganze
 Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(}C_3-C_8\text{)-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-,
 15 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(}C_1-C_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert
 ist,

5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-PG}$,

6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-O-PG}$,

7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

25 R4 für -N(R6)_2 , steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

10 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
15 R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

6) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

20 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

25 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen,

30 $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-C(O)-O-R}_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der
 5 gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{C(O)-O-R}_{11}$,

Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R₇ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R₉ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

10 R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-\text{OH}$ oder

15 $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R₁₃,
 Halogen, $-\text{C(O)-O-R}_{13}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{13}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder
 $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$ substituiert ist,

20 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-N(R}_{13}\text{)}_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{14}$,

25 4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-R}_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-R}_{14}$ steht,

R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{NH}_2$ oder $-\text{OH}$, steht und

R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$ oder
 Halogen steht.

5. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 oder 4, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH₂,

5 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl-NH₂,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny-NH₂,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl-NH₂,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)- (C_1-C_4) -Alkyl,

10 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O- (C_1-C_4) -Alkylen-Phenyl, wobei

Phenyl unsubstituiert oder durch unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)- (C_1-C_6) -Alkyl,

15 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-SO₂- (C_1-C_4) -Alkylen-NH₂, oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen-NH₂, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

20 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O- (C_1-C_4) -Alkylen-Phenyl, wobei

25 Phenyl unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)₂, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranly, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl,

Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,

12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht, und

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 2, 4 oder 5, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

5 R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH₂,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl-NH₂,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny-NH₂,

4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,

10 6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl-NH₂,

7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl,

10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl-NH₂,

15 11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-SO₂-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –

20 OH substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R₆)₂, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

25 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Tetrahydro-naphthalenyl, Decahydro-

naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) $-C(R_{11})(R_{12})$ -Adamantanyl,

5) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) $-CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,

10) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-CH_2-OH$,

11) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

12) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

14) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

15) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})-C(O)-O-R_{11}$, oder

16) $-CH_2-CF_2-CF_3$, stehen,

oder die beiden Reste R_6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe

Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

$-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

5 R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig

10 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder

$-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig

15 voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

20 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

25 R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 3, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

30 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

- R2 für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$,
 2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Pyridyl-NH}_2$,
 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Piperidiny-NH}_2$,
 4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Thiazolyl-NH}_2$,
 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl-NH}_2$,
 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 9) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 10 unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-,
 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder
 durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach
 15 durch R15 substituiert ist, oder
 12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-SO}_x\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-NH}_2$ worin x die ganze
 Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,
- R3 für 1) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
 2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$,
 20 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert
 ist,
 25 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-PG}$,
 6) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-O-PG}$,
 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, oder
 8) Wasserstoffatom, steht,
 wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für -N(R6)₂, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

5 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl
10 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges
heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in
15 ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch
R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl
20 substituiert sind,

6) -(C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen,
-C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen
25 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

30 10) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-R}_{13}$,

12) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R₁₁, Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-C(O)-O-R}_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert

oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$,

Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R₇ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R₉ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-\text{OH}$ oder $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R₁₃,

Halogen, $-C(O)\text{-O-R}_{13}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{13}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$ substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-N(R}_{13}\text{)}_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-R}_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

5

8. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 3 oder 7, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

10

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

15

7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

20

10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,

25

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

5 R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist

10 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$ oder

15 $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl,

20 Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

25 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, 30 Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl,

Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,
 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl,
 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,
 Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny
 5 (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
 Isoxazolidinyl, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,
 Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-
 Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl,
 Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny,
 10 Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny,
 Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidinyl, Pyrazoliny,
 Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyrdoimidazolyl, Pyridothiazolyl,
 Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, 2H-
 Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny,
 15 Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-
 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
 Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholiny, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-
 Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und
 20 Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander
 ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
 25 substituiert sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
 substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11, -O- (C_1-C_4) -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -OH, Halogen oder -O- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

-C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder
 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht, und
 R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und
 R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder
 5 Halogen steht.
9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 3, 7 oder 8, wobei
- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
 10 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
- R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
 4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 15 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,
 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,
 9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
 20 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl- NH_2 ,
 11) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder
 12) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,
- R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 25 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-OH$ substituiert ist,
 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,
 5) Wasserstoffatom steht,
- R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus
 5 der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder Phenyl substituiert ist,
- 10 4) $-C(R_{11})(R_{12})$ -Adamantanyl,
- 5) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidiny, Pyridyl, Pyrrolidiny, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,
- 15 7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 9) $-CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,
- 20 10) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-CH_2-OH$,
- 11) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 25 12) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 14) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder
 30 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor,

-C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder
 -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH₂-CF₂-CF₃, stehen,

5 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden
 sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe
 Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei
 der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl,

-C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

10 R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

15 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -OH, Halogen oder
 -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl,
 20 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder
 Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R13
 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Indolyl, stehen,

25 R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-R14 oder

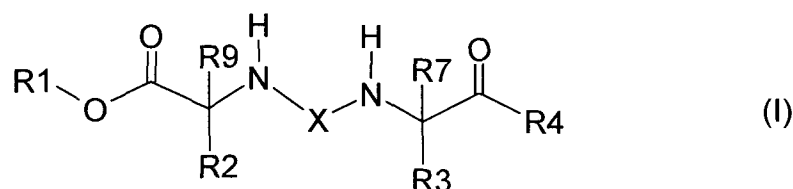
5) -(C₀-C₄)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -NH₂ oder -OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ oder Halogen steht.

- 5 10. Verwendung gemäß der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine oder mehrere Erkrankungen aus der Reihe Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch
- 10 kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenkoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation,
- 15 Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen,
- 20 fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung oder Behandlung von Narbenbildung handelt.

- 25 11. Verbindung der Formel I



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

X für -SO₂- steht,

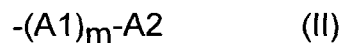
R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder

5 4) -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl steht,

R2 für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

10 A1 für 1) -(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

2) -NH-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

3) -NH(C₁-C₆)-Alkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

15 4) -NH((C₃-C₆)-Cycloalkyl)-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5) -O-(CH₂)_n-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

oder

6) -(CH₂)_n-SO_x-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

20 A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein -(C₁-C₃)-Alkyl, Halogen, -NH₂, -CF₃ oder -O-CF₃ substituiert ist,

2) -(C₀-C₆)-Alkylen-NH₂,

3) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,

30 4) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,

- 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,
 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 unsubstituiert oder durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-,
 5 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 8) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, oder
 9) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder
 durch $-\text{NH}_2$ substituiert ist oder durch $-\text{NH}_2$ und ein-, zwei- oder dreifach
 durch R15 substituiert ist, steht,
 10 R3 für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$,
 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 4) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,
 15 5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert
 ist,
 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-N(R}_5\text{)-PG}$,
 7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,
 20 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-O-PG}$,
 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,
 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkylen-C(O)-O-PG}$ oder
 11) Wasserstoffatom, steht,
 R4 für $-\text{N(R}_6)_2$, steht,
 25 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)₂ oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C₀-C₈)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₀-C₄)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C₀-C₈)-Alkylen-O-PG,

8) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₀-C₄)-Alkyl-O-PG,

9) -(C₀-C₈)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₀-C₄)-Alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges

heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

12) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl,

13) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

14) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

15) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert oder durch PG oder durch -N(R5)₂ substituiert ist, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert

oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R_{11}$,
 Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,
 R_5 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,
 PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion
 5 steht,

R_7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R_8 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R_9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R_{11} und R_{12} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, $-OH$ oder
 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R_{13} ,
 Halogen, $-C(O)-O-R_{13}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{13}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R_{13})_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R_{13} für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{14}$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{14}$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R_{14}$ steht,

R_{14} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R_{15} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder
 Halogen steht.

12. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 11, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH₂,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl-NH₂,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny-NH₂,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Thiazolyl-NH₂,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-NH₂,

7) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,

8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,

9) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl

unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-,
zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder

durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach
durch R15 substituiert ist, oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-SO_x-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂ worin x die ganze

Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-,
zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl

unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert
ist,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-PG,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-O-PG,

7) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

5 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

10 Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder

$-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach
durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder

15 $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges
heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen,
die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen
vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene
20 Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel
enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert
sind,

25 6) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert
sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen
30 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach

durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C₀-C₄)-Alkyl-O-R11 oder
-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,

5 10) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,

11) -(C₀-C₄)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C₀-C₆)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen,
-C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

10 13) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden
sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der
gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert
oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11,

15 Halogen, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

20 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder
-O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

25 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert
oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13,
Halogen, -C(O)-O-R13, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R13, -O-(C₁-C₄)-Alkyl oder

-(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-N(R13)₂ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,

5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

10

13. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 11 oder 12, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

15 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

20 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei

Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

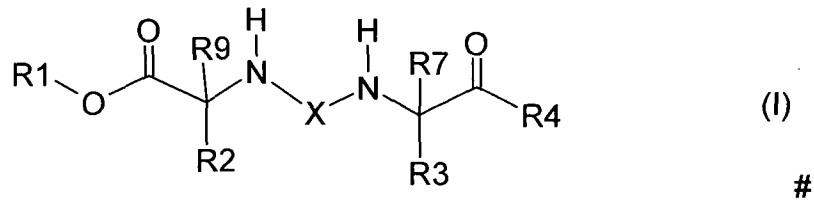
25 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder

12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,

Harnstoff- und Sulfamidderivate als Inhibitoren von TAFIa

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



- 5 die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor sind. Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie von einer oder mehreren Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

- R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
5 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O- (C_1-C_4) -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
5) Wasserstoffatom steht,

R4 für $-N(R6)_2$, steht,

10 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, 15 Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -C(O)-O-R11 oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl 20 unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,
4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder 25 Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -C(O)-O-R11 oder $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, 30 Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazaliny, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl,

- Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl,
 Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny,
 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny,
 Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl,
 5 Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,
 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl,
 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,
 Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny
 (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
 10 Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,
 Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-
 Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny,
 Oxothiolanyl, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny,
 Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny,
 15 Piperidiny, Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny,
 Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyrdoimidazolyl, Pyridothiazolyl,
 Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-
 Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny,
 Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-
 20 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
 Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholiny, Thiophenyl, Triaziny, 1,2,3-
 Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und
 Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander
 25 ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist
 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- R_{11} , $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
 substituiert sind,
 30 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R_{11})(R_{12})-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
 substituiert ist,

- 8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
 9) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH}_2$,
 10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-R}_{13}$,
 5 12) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,
 13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-C(O)-O-R}_{11}$, oder
 10 14) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,
 oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,
 15 R₇ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
 R₉ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,
 R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) Wasserstoffatom,
 20 2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-\text{OH}$, Halogen oder $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert ist,
 4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
 25 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,
 30 $-C(O)\text{-O-R}_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,

5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht, und

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

10

14. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 11 bis 13, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

15 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,

5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,

20 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,

8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,

9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl- NH_2 ,

11) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder

25 12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch $-OH$ substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$,

5) Wasserstoffatom steht,

R₄ für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 5 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
- 3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl substituiert ist,
- 10 4) $-C(R_{11})(R_{12})\text{-Adamantanyl}$,
- 5) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH-CH}(R_{12})\text{-R}_{13}$,
- 15 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidin, Pyridin, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxol,
- 7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C}(R_{11})(R_{12})\text{-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder
- 20 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,
- 9) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH}_2$,
- 10) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH-CH}(R_{12})\text{-CH}_2\text{-OH}$,
- 11) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
- 25 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-\text{C(O)-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$, Phenyl oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,
- 12) $-\text{CH}(R_{11})\text{-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

14) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

15) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) $-CH_2-CF_2-CF_3$, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-C(O)-O-R13$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R₁₄,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R₁₄ oder
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R₁₄ steht,

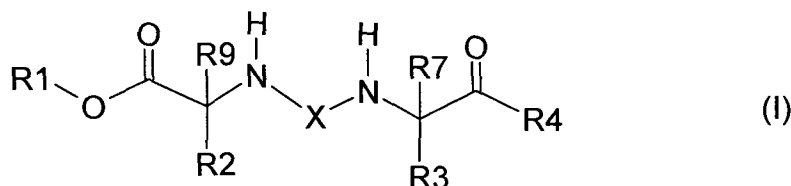
5 R₁₄ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -NH₂ oder -OH steht und
 R₁₅ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ oder
 Halogen steht.

15. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 14,
 10 dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung der Formel I
 (S)-6-Amino-2-(3-[(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarb-
 amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl]-sulfamidyl)-hexansäure, (S)-
 6-Amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-
 sulamidyl}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-
 15 ethyl)-sulfamidyl]-hexansäure, (S)-6-Acetimidoylamino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-
 ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]]-
 hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-
 trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamid-yl]-
 propionsäureethylester, (S)-6-Amino-2-[[[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-
 20 bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propylsulfamidyl]-}-hexansäure, (S)-2-[[[(S)-2-
 Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-
 ethylsulfamidyl]-}-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-[[[(S)-2-cyclobutyl-1-
 ((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulf-
 25 amidyl]]-hexansäure, (S)-5-Amino-2-({2-cyclohexyl-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahydro-
 naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethylsulfamidyl})-pentansäure, (S)-2-[[[(S)-2-
 Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-
 ethylsulfamidyl]]-6-hexanoylamino-hexansäure-ethylester, (S)-6-Amino-2-[[[(S)-
 1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-
 30 butylsulfamidyl]]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[[[(S)-3-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-
 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propylsulf-
 amidyl]-methyl]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[[[(S)-2-cyclohexyl-1-(decahydro-naphthalen-2-

ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-2-[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexan-säure, (S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-3-yl-propionsäure, (S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-4-yl-propionsäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure, 2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-piperidin-4-yl-propionsäure, (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-5-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-pentansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure (S)-6-Amino-2-[(S)-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-(octahydro-4,7-methano-inden-5-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-

[((S)-1-tert-butylcarbamoyl-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl)]-hexansäure, (S)-2-
 {[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-
 2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-
 5 ylcarbamoyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexansäure, (S)-6-
 Amino-2-{[(S)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-
 ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-cyclohexyl-
 (1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-sulfamidyl]}-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-
 10 bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
 {[(S)-2-cyclopropyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-
 ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-
 (3,5-dimethyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-ethylsulf-amidyl]}-hexansäure, (S)-6-
 Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-isopropyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-
 15 ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-
 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure-
 tert-butylester oder (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-3-methyl-
 butylsulfamidyl]}-6-amino-hexansäure ist.

16. Verbindung der Formel I



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

X für -C(O)- steht,

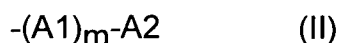
R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₆)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl oder

4) -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl steht,

R2 für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

- 5 A1 für 1) $-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 2) $-NH-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 3) $-NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}\text{-(CH}_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder
 3 bedeutet,
 4) $-NH((C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl})\text{-(CH}_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2
 10 oder 3 bedeutet,
 5) $-O-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
 oder
 6) $-(CH_2)_n\text{-SO}_x$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet
 und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,
- 15 A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches
 Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei
 oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein,
 zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der
 Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert
 20 oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1\text{-}$
 $C_3)\text{-Alkyl}$, Halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert ist,
 2) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$,
 3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 25 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH}_2$,
 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$,
 7) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl
 unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-,
 zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 30 8) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, oder

9) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl}$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,

5) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-}(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Aryl}$, wobei Aryl

unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,

7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,

8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-PG}$,

9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-}(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-PG}$,

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für $-N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$, $-C(O)-N(R8)_2$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sind,

5) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-N(R5)-PG}$,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-N(R5)-PG}$,

7) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-O-PG}$,

8) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-O-PG}$,

5 9) $-(C_0-C_8)\text{-Alkylen-C(O)-O-R11}$,

10) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl-(C}_0\text{-C}_4\text{)-Alkyl-C(O)-O-PG}$,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges

heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in

ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die

10 ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe

Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch

R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$

substituiert sind,

15 12) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$,

13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH}_2$,

14) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,

15) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13}$, oder

16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-

20 Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert
oder durch PG oder durch $-N(R5)_2$ substituiert ist, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden

sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der

gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert

25 oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)-O-R11$,

Halogen, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R5 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

PG für eine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion
steht,

30 R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht,

R8 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, $-C(O)-O-R13$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R13$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-N(R13)_2$ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-O-R14$,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R14$ oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $O-R14$ steht,

R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$, steht und

R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder Halogen steht.

17. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 16, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Thiazolyl-NH₂,
 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,
 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl-NH₂,
 7) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,
 5 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,
 9) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-,
 zwei- oder dreifach durch R₁₅ substituiert ist,
 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl,
 10 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder
 durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach
 durch R₁₅ substituiert ist, oder
 12) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-SO_x-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂ worin x die ganze
 Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,
 15 R₃ für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
 3) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-,
 zwei- oder dreifach durch R₁₅ substituiert ist,
 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl
 20 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R₁₅ substituiert
 ist,
 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-NH-PG,
 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-O-PG,
 7) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, oder
 25 8) Wasserstoffatom, steht,
 wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,
 R₄ für -N(R₆)₂, steht,
 wobei R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
 1) Wasserstoffatom,

- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 5 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 10 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen
- 15 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 6) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 20 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, $-C(O)-O-R11$, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 25 8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH₂,
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) $-(C_0-C_6)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder -O- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, -C(O)-O-R11,

Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert

oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13,

Halogen, -C(O)-O-R13, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O-R13, -O- (C_1-C_4) -Alkyl oder

$-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R13)₂ oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R14,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -NH₂ oder -OH, steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ oder Halogen steht.

- 5 18. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 16 oder 17, wobei
- R1 für 1) Wasserstoffatom oder
- 2) -(C₁-C₄)-Alkyl, steht,
- R2 für 1) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂,
- 2) -(C₁-C₄)-Alkylen-Pyridyl-NH₂,
- 10 3) -(C₁-C₄)-Alkylen-Piperidiny-NH₂,
- 4) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH₂,
- 5) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl-NH₂,
- 6) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 7) -(C₁-C₄)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH₂,
- 15 8) -(C₁-C₆)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 9) -(C₁-C₄)-Alkylen-NH-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl,
- 10) -(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH₂ substituiert ist oder durch -NH₂ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 20 11) -(C₁-C₄)-Alkylen-SO₂-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, oder
- 12) -(C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₄)-Alkylen-NH₂, steht,
- R3 für 1) -(C₁-C₄)-Alkyl,
- 25 2) -(C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
- 3) -(C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

5 R4 für $-N(R_6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist
10 aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

15 $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder
20 Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)-O-R_{11}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl,
30 Chinolinyl, 4H-Chinoliniziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothio-phenyl,

Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,
 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolyl,
 1H-Indazolyl, Indolyl, Indolizyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,
 Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolyl, Isoindolyl, Isochinolyl
 5 (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
 Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolyl, Morpholyl, Naphthyridinyl,
 Octahydroisochinolyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-
 Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl,
 Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl,
 10 Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl,
 Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolyl,
 Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl,
 Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-
 Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolyl,
 15 Tetrahydrochinolyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-
 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
 Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
 Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-
 Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und
 20 Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander
 ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist

6) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl-O- R_{11} , $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
 25 substituiert sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(R_{11})(R_{12})-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
 substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R_{11})-C(O)-NH₂,

10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-CH(R}_{11}\text{)-C(O)-NH-CH(R}_{12}\text{)-R}_{13}$,

12) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$, $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

13) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(R}_{11}\text{)(R}_{12}\text{)-C(O)-O-R}_{11}$, oder

14) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

oder die beiden Reste R₆ zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{11}$, $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-O-R}_{11}$ oder Phenyl substituiert ist,

R₇ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R₉ für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R₁₁ und R₁₂ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Phenyl}$, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-OH$, Halogen oder $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, $-C(O)\text{-O-R}_{13}$ oder Phenyl substituiert ist, oder

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Indolyl}$, stehen,

R₁₃ für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-C(O)-O-R}_{14}$,

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R14 oder
 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-O-R14 steht, und
 R14 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-NH_2$ oder $-OH$ steht und
 R15 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-O-CF_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-CF_3$ oder
 5 Halogen steht.
19. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 16 bis 18, wobei
 R1 für 1) Wasserstoffatom oder
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, steht,
 10 R2 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- NH_2 ,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Pyridyl- NH_2 ,
 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Piperidiny- NH_2 ,
 4) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 5) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(=NH)-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 15 6) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl- NH_2 ,
 7) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-O- $NH-C(=NH)-NH_2$,
 8) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,
 9) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- $NH-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder
 10) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl- NH_2 ,
 20 11) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen- $SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkylen- NH_2 , oder
 12) $-(C_1-C_2)$ -Alkylen-S- (C_1-C_4) -Alkylen- NH_2 , steht,
 R3 für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –
 25 OH substituiert ist,
 4) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $NH-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl,
 5) Wasserstoffatom steht,
 R4 für $-N(R_6)_2$, steht,
 wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus
5 Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-
methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert
oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl
oder Phenyl substituiert ist,
- 4) $-C(R_{11})(R_{12})$ -Adamantanyl,
- 10 5) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-R_{13}$,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe
Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidiny, Pyridyl, Pyrrolidiny, Thiophenyl und
Benzo[1,3]dioxolyl,
- 7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,
- 15 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor
substituiert ist,
- 9) $-CH(R_{11})-C(O)-NH_2$,
- 10) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-CH(R_{12})-CH_2-OH$,
- 20 11) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor,
 $-C(O)-O-R_{11}$, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_{11}$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, Phenyl oder
 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,
- 12) $-CH(R_{11})-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 25 13) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(R_{11})(R_{12})$ -Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei
Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch
 $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- 14) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $C(O)-O-R_{11}$, wobei Alkylen unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, $-C(O)-O-R_{11}$, -

(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH₂-CF₂-CF₃, stehen,

5 oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

10 R7 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

15 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -OH, Halogen oder -O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, 20 Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-Indolyl, stehen,

25 R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C₀-C₄)-Alkylen-O-R14 steht,

30 R14 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -NH₂ oder -OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ oder Halogen steht.

20. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 16 bis 19,
5 dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung der Formel I

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-
hexansäure Hydrochlorid, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-
(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-
(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-3-
10 methyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
Amino-2-{3-[(R)-1-isobutylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
15 Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((S)-1-ethylcarbamoyl-2-methyl-
propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
cyclohexyl-1-((S)-1-ethylcarb-amoyl-2-methyl-propylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-
hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-
benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
20 cyclohexyl-1-(2-phenyl-propylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-
hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-
ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-
ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-
25 (bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-
6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-
ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-phenyl-
propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
cyclohexyl-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
30 Amino-2-(3-{[(R)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-
ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methoxy-
benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-2-

cyclohexyl-1-[(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-ureido)-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-
 ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[2-(7-aza-
 bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-ethyl]-ureido}-hexansäure,
 5 (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(1-methoxycarbonyl-1-
 methyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
 cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
 Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,2-diphenyl-
 10 ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-
 1-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-
 [(R)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylcarb-amoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methyl-
 cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-
 15 benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-
 pentyl]-ureido}-hexansäure, (1R,2S)-2-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-
 ureido]-6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclohexane-
 carbonsäureethylester, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(2-
 phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-
 20 benzyloxycarbonylamino-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl]-ureido)-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-
 ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
 Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-((1S,2S)-1-methoxycarbonyl-2-
 methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-
 25 benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-
 pentyl]-ureido}-hexansäure, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-
 6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclopentanecarboxylic acid methyl
 ester, (S)-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-Benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-
 propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido)-5-benzyloxycarbonylamino-
 30 pentansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-
 cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-
 benzyloxycarbonylamino-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-

hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-
5 [(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-
10 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-[(R)-2-cyclohexyl-1-cyclopropylcarbamoyl-ethyl]-ureido]-
15 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-cyclohexylmethyl-2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-
20 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1S,2R)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(4-chlor-benzylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-
25 6-Amino-2-(3-{[(R)-2-cyclohexyl-1-[(R)-1-(4-fluor-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-[(R)-2-cyclohexyl-1-propylcarbamoyl-ethyl]-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-
30 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{[(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)-

carbamoyl]-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-
 [(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-
 [(R)-2-cyclohexyl-1-(1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,3,3-trifluor-
 5 propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
 cyclohexyl-1-(2-methyl-butyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-
 Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,5-difluor-
 benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-
 10 cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-
 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-
 ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-1-(Adamantan-2-
 ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
 {3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,3-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure,
 15 (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-
 hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1,7,7-trimethyl-
 bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-2-(3-{(R)-1-
 [(Adamantan-1-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido)-6-amino-
 hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-
 20 ureido}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-
 methoxycarbonyl-1-methyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, S)-6-
 Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-cyclohexylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexansäure,
 (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-
 ureido)-hexansäure, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-3-
 25 cyclohexyl-propionylamino}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester, (S)-6-
 Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-(((1S,2S)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-
 ylmethyl)-carbamoyl)-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-
 cyclohexyl-1-[(S)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethyl]-ureido)-
 hexansäure, S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-
 30 cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-1-cyclohexylmethyl-
 2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-
 [(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-

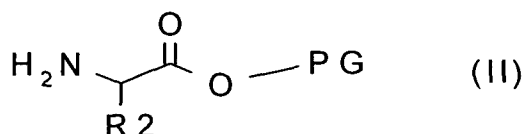
propansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-2-cyclohexyl-1-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-ureido)-hexansäure, 3-(3-Aminocyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-[(S)-1-[(S)-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl]-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-1-[1-((S)-1-benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido)-hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-5-guanidino-pentan-säure, (S)-2-(3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-[1-(1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, 2-[(S)-3-[(R)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(decahydronaphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-

2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, (S)-5-Amino-2-(3-{2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ethyl}-ureido)-pentansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[2-methyl-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-cyclohexyl-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[3-methyl-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, 3-(3-Amino-cyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propionsäure Trifluoracetat, 6-Amino-2-{3-[(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[1-methyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-4-Guanidino-oxy-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-butansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclopropyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclobutyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, 6-Amino-2-{3-[2-cyclopentyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-

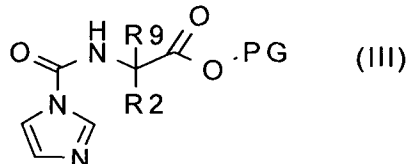
- benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarb-
amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
(3-[(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-
ylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-
5 Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-cyclopropylcarbamoyl-2-
methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-5-
benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarb-
amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-
10 propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-
Amino-2-[3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-
ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido]-hexan-säure, (S)-6-
Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-methyl-
cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-
15 Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(2,2-dimethyl-
propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-
Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((R)-1-phenyl-
ethylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-5-Amino-2-
{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentansäure
20 Hydrochlorid, (S)-5-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-tri-methyl-
bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentansäure, (S)-6-Amino-2-(3-
[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-2-
methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-5-
benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-
25 propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-[(R)-5-
benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((1R,2S)-2-phenyl-
cyclopropylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-
Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(2-methyl-
cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-
30 Amino-2-(3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(4-chloro-benzylcarb-
amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl]-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-
{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-carbamoyl-2-methyl-

propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (R)-3-(2-Amino-ethansulfonyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionsäure oder (R)-3-(2-Amino-ethylsulfonyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionsäure ist.

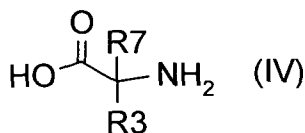
21. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) eine Verbindung der Formel II



wobei R2 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem Phosgenäquivalent wie Carbonyldiimidazol, Diphosgen, Triphosgen oder Phosgen zu einer Zwischenverbindung der Formel III umsetzt,

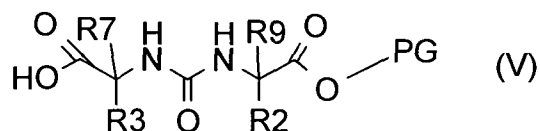


wobei R2, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und die Verbindung der Formel III mit einer Aminosäure der Formel IV,



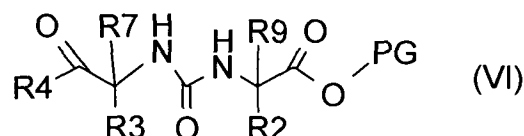
wobei R3 und R7 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



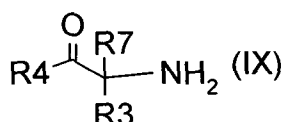
wobei R2, R3, R7, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, anschließend wird die Verbindung der Formel V mit einem

Amin der Formel $\text{NH}(\text{R}_6)_2$ wobei R_6 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt

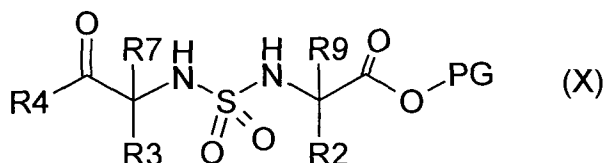


wobei R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel II wird mit einer Verbindung der Formel IX,



wobei R_3 , R_4 , R_7 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel X umgesetzt,



wobei R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

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

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

22. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 20 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.