

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

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07K 5/02, 5/08, 5/10 C07K 15/00, A61K 37/02		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 93/18057</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. September 1993 (16.09.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00424 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Februar 1993 (24.02.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 07 254.9                      7. März 1992 (07.03.92)                      DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CAS- SELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Hanau- er Landstraße 526, D-6000 Frankfurt am Main 60 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ZOLLER, Gerhard [DE/ DE]; Höhenstraße 8, D-6369 Schöneck (DE). JABLON- KA, Bernd [DE/DE]; Dachbergstraße 19a, D-6232 Bad Soden (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Straße 21, D-6239 Kriftel (DE). JUST, Melitta [DE/DE]; Theodor-Heuss-Straße 80, D-6070 Langen (DE). KÖ- NIG, Wolfgang [DE/DE]; Eppsteiner Straße 25, D-6238 Hofheim (DE).		(74) Anwälte: URBACH, Hans-Georg usw. ; Hanauer Lands- traße 526, D-6000 Frankfurt am Main 60 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HU, JP, KR, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: 4-OXO-2 THIOXOIMIDAZOLIDINE DERIVATES AS INHIBITORS OF BLOOD PLATELET AGGREGA- TION (54) Bezeichnung: 4-OXO-THIOXOIMIDAZOLIDIN-DERIVATE ALS HEMMSTOFFE DER BLUTPLÄTTCHENAG- GREGATION <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>			
(57) Abstract <p>4-oxo-2-thioxoimidazolidine derivatives have the general formula (I), in which R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> and Y have the definition given in the description. Also disclosed is a process for preparing these derivatives and their use as inhibitors of thrombocyte aggregation, of the formation of carcinoma cell metastases and of the binding of osteoclasts to bone surfaces.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Oxo-2-thioxoimidazolidin-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> so- wie Y wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemm- stoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Kno- chenoberflächen.</p>			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

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

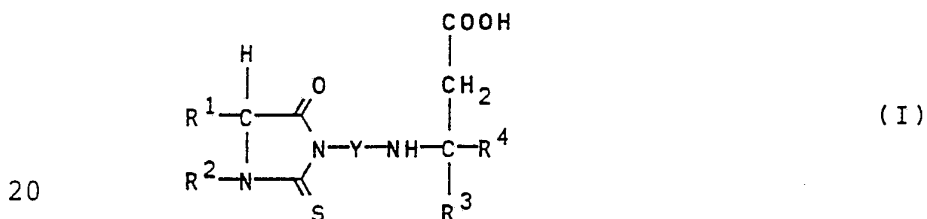
AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

## 4-OXO-THIOXOIMIDAZOLIDIN-DERIVATE ALS HEMMSTOFFE DER BLUTPLÄTTCHENAGGREGATION

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Oxo-2-thioxoimidazo-  
lidin-Derivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als  
5 Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation.

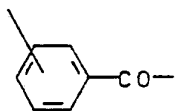
In der EP-A 449 079, sowie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung P 41 26 277.8 sind Hydantoin-derivate mit thrombozytenaggregationshemmender Wirkung beschrieben. Weitere Forschungsarbeiten haben gezeigt, daß auch die Verbindungen der vorliegenden Erfindung starke Hemmstoffe der Blutplättchenaggregation sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der  
15 allgemeinen Formel I



worin

25 Y  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ , wobei m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder

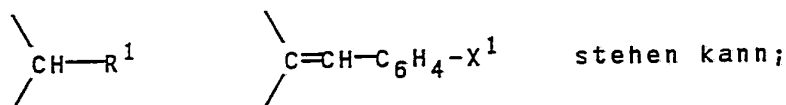


bedeutet;

30

$R^1 - (CH_2)_n - NH - X$ , wobei n für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht,  $-(CH_2)_p - C_6H_4 - NH - X$ ,  $-(CH_2)_p - C_6H_4 - C(=NH) - NH_2$  oder  $-(CH_2)_p - C_6H_4 - CH_2 - NH - X$ , wobei p jeweils für 1 oder 2 steht, bedeutet, wobei aber auch anstelle von

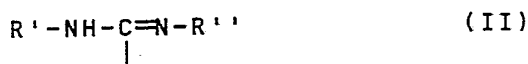
1



5

$\text{X}^1$  -NHX,  $-\text{CH}_2\text{NHX}$  oder  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$  bedeutet;

X Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl oder einen Rest der Formel II



10

wobei  $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl stehen, bedeutet;

15

$\text{R}^2$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl bedeutet;

$\text{R}^3$  Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;

$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $-\text{COOR}^5$  oder  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^5$  bedeutet;

$\text{R}^5$  Wasserstoff oder  $(\text{C}_1-\text{C}_{28})$ -Alkyl bedeutet, das

gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkylamino-

20

carbonyl, Amino- $(\text{C}_2-\text{C}_{14})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylphenyl- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylaminocarbonyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkyl-

carbonylamino- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkylphenyl- $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ alkylamino-

carbonyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(\text{C}_2-\text{C}_{14})$ -alkyl-

25

aminocarbonyl, Phenyl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -alkoxycarbonyl, Amino, Mer-

capto,  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkoxy,  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkoxycarbonyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -

Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen

Rest  $\text{R}^6$  substituiert ist;

30

$\text{R}^6$   $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl,  $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder

35

einen Rest  $\text{R}^7$  bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterocyclus-Rest gegebenenfalls ein- oder

- 1 mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 5 R<sup>7</sup> -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können, oder einen Rest -COR<sup>7'</sup>, worin R<sup>7'</sup> wie R<sup>7</sup> definiert ist, bedeutet;
- 10
- 15 R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkoxycarbonyl, das gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein kann, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylierten oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, bedeutet; und
- 20
- 25
- R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet;
- 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sek-Butyl und tert.-Butyl. Entsprechendes gilt für Reste wie Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Aralkyl.

35

1

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

10

(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei Phenyl und Naphthyl bevorzugt sind. Entsprechendes gilt für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxybenzyl.

15

Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Die 1,3- sowie die 1,4-Position sind bevorzugt.

20

Heterocyclen im Sinne vorstehender Definitionen sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindazolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyl, Cinnolinyl oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

25

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch Oxide, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, z. B. Benzyl und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkoxy, z. B. Benzyloxy oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

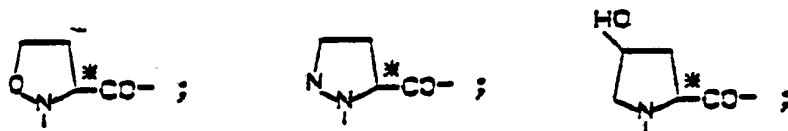
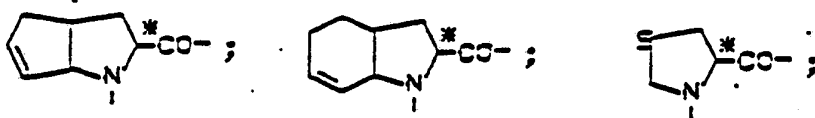
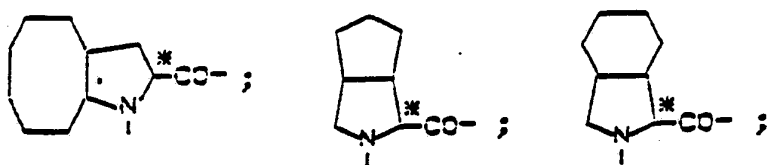
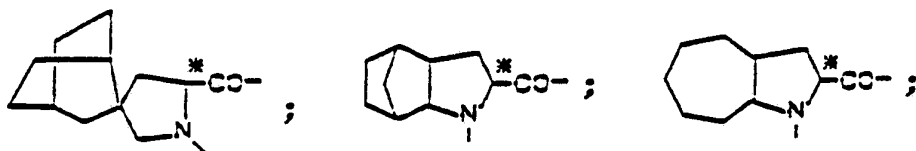
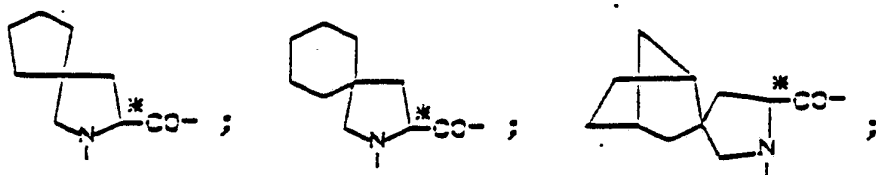
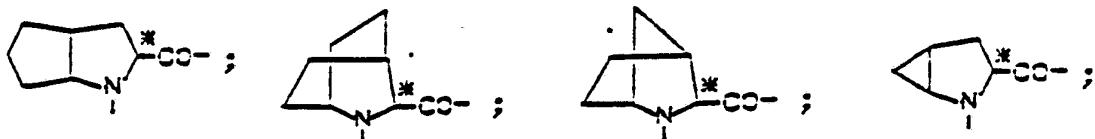
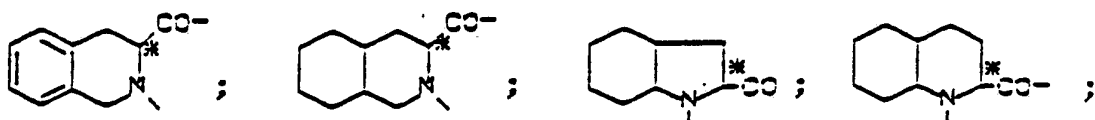
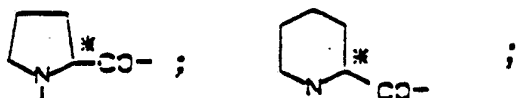
30

35

- 1 Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenyl-pyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, 5 z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyl-, 5-Chlor- oder 4,5-Di- 10 methyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyll, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl.
- 15 Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, z. B. 2-, 3- oder 4-N-methylpyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.
- 20 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.
- Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls 25 chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind  $\alpha$ -Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):
- 30 Aad, Abu,  $\delta$ Abu, ABz, 2ABz, Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djén, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, 35 hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp,

- 1 Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  
 $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn,  
 Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya,  
 Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr,  
 5 Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg,  
 Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-  
 2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)aminoessig-  
 säure.
- 10 Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von  
 natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden.  
 Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Amino-  
 säuren, wobei der Zentralbaustein -CHR- bzw. -CH<sub>2</sub>- durch  
 -NR- bzw. -NH- ersetzt ist.
- 15 Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von  
 Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:
- 20 Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetra-  
 hydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-  
 carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochi-  
 nolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyr-  
 rol-2-carbonsäure; 2-Aza-bicyclo-[2.2.2]octan-3-  
 carbonsäure; 2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-3-carbonsäure;  
 25 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure;  
 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspi-  
 ro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bi-  
 cyclo[2.2.1]-heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure;  
 Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure;  
 30 2-Azatricyclo[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]decan-3-carbonsäure;  
 Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure;  
 Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure;  
 Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octa-  
 hydroisoindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclo-  
 penta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexa-  
 35 hydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-car-

bonsäure; Isoxasolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure; Hydroxyprolin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):



1

Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus

US-A 4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704;  
5 EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605;  
EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870;  
EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341;  
EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873;  
EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

10

Dipeptide könne als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Di-  
15 peptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methylester, Ethylamid, Semicarbazid oder  $\omega$ -Amino-  
(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und  
20 Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis  
25 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, AcM, tert.-Butyl, OBzl, ONbz1, OMbz1, Bzl, Mob, Pic, Trt.

30 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der  
35 allgemeinen Formel I, welche saure Gruppen, z. B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen

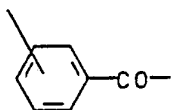
1 gebildet, wie z. B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiolo-  
gisch verträglichen organischen Aminen, wie z. B. Tri-  
ethylamin und Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

5 Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische  
Gruppen, z. B. eine Aminogruppe oder eine Guanidinogruppe  
enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z. B.  
Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit  
organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z. B. Essig-  
10 säure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumar-  
säure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure Salze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind  
solche, worin

15

Y  $-(CH_2)_m-CO-$ , wobei m für 1 oder 2 steht, oder



bedeutet;

20

$R^1 -CH_2-C_6H_4-NH-C(=NH)-NH_2$ ;  $-CH_2-C_6H_4-C(=NH)-NH_2$  oder  
 $-CH_2-C_6H_4-CH_2-NH_2$   
bedeutet;

25

$R^2$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

$R^3$  Wasserstoff bedeutet; und

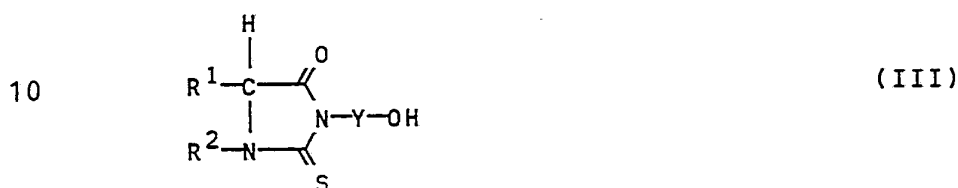
30  $R^4 -CO-NH-R^5$  bedeutet, wobei  $-NH-R^5$  für einen  $\alpha$ -Amino-  
säurerest oder dessen  $\omega$ -Amino-( $C_2-C_8$ )-alkylamid  
steht.

Für  $-NH-R^5$  stehende  $\alpha$ -Aminosäurereste sind dabei  
35 besonders bevorzugt der Valin-, Phenylalanin- oder der  
Phenylglycin-Rest.

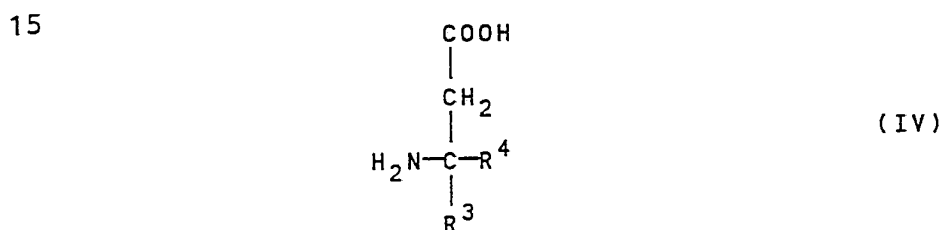
1

Ein besonders bevorzugtes  $\omega$ -Amino-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylamid ist das 4-Aminobutylamid.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



20

wobei die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und Y wie oben angegeben definiert sind.

25 Zur Kondensation der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit denen der allgemeinen Formel IV verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Methoden der Peptidchemie (siehe z. B. Houben Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart, 1974).

30 Dazu ist es in der Regel nötig, daß in R<sup>1</sup> und R<sup>4</sup> enthaltene Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen geschützt werden. Gleiches gilt für die Carboxylgruppen der Verbindung der allgemeinen Formel IV, die bevorzugt als Benzyl- oder tert.-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung durch Hydrierung gebildet werden.

35

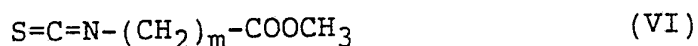
1 Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO<sub>2</sub>-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen  
 5 und Benzylester abhydriert werden. Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

10 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III können wie folgt erhalten werden:

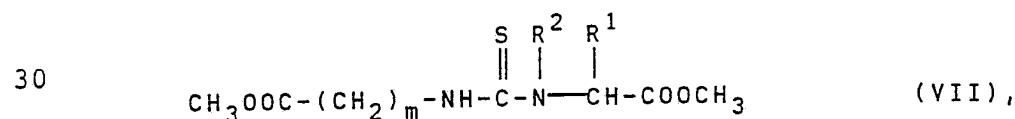
Durch Umsetzung von Aminosäuren, N-Alkylaminosäuren oder bevorzugt deren Methyl-, Ethyl-, Benzyl- oder tert.-  
 15 Butylester, beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel V



20 mit einem Isothiocyanatoalkancarbonsäureester, beispielsweise der allgemeinen Formel VI



25 worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und m wie oben angegeben definiert sind, erhält man Thioharnstoffderivate, beispielsweise der allgemeinen Formel VII



die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa

35

1



5

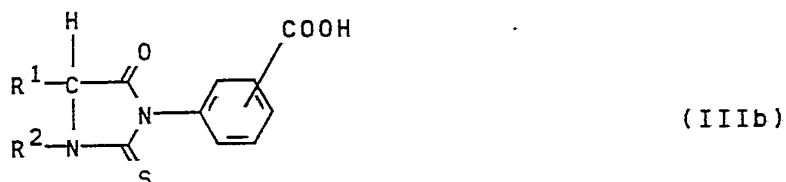
cyclisieren.

Während der Thioharnstoffsynthese können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, wie NO<sub>2</sub> oder Mtr, blockiert werden. Ebenso müssen Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter Form (beispielsweise als Boc- oder Z-Derivate) oder noch als NO<sub>2</sub>- oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyano- gruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

15

Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb

20

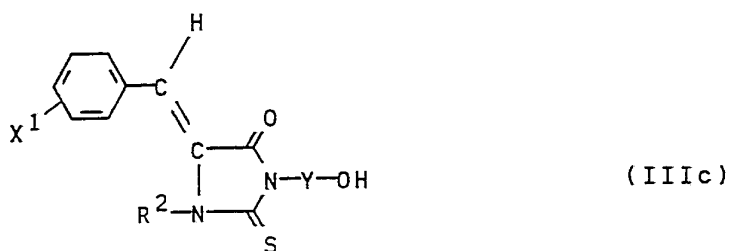


25

können analog erhalten werden, wenn anstelle von Isothiocyanatoalkancarbonsäureestern die Isothiocyanate der Aminobenzoesäureester eingesetzt werden.

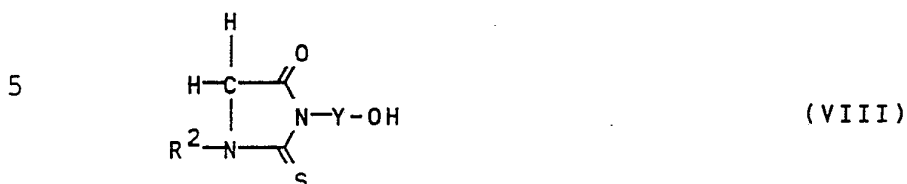
Verbindungen der allgemeinen Formel IIIc

30



35

1 können durch Umsetzung von Thiohydantoinen der allge-  
meinen Formel VIII



mit Aldehyden der allgemeinen Formel IX



analog Gränacher und Landolt, Helv. Chim. Acta 10 (1927)  
808 erhalten werden.

15

Die Guanylierung der Aminofunktion kann mit folgenden  
Reagentien durchgeführt werden:

1. O-Methylisothioharnstoff (S. Weiss und H. Krommer,  
20 Chemiker Zeitung 98 (1974) 617 - 618),
2. S-Methylisothioharnstoff (R. F. Borne, M. L. Forrester  
und I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977) 771 - 776),
- 25 3. Nitro-S-Methylisothioharnstoff (L. S. Hafner und R. E.  
Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 1157),
4. Formamidinosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H. S.  
Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988) 3183 - 3186),
- 30 5. 3.5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F. L.  
Scott, D. G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc.  
75 (1953) 4053 - 4054).

35

1 Formamidine können aus den entsprechenden Cyanoverbin-  
dungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol  
oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dio-  
xan, Methanol oder Ethanol) und anschließender Behandlung  
5 mit Ammoniak in Alkoholen (z. B. Isopropanol, Methanol  
oder Ethanol) hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter  
und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974) 12 - 55). Eine weitere  
Methode, Formamidine herzustellen, ist die Anlagerung von  
H<sub>2</sub>S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung  
10 des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung  
mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).

Die Ausgangspeptide der allgemeinen Formel IV werden in  
der Regel vom C-terminalen Ende her stufenweise aufge-  
15 baut. Peptidknüpfungen können mit den bekannten Kupp-  
lungsmethoden der Peptidchemie durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre phy-  
siologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für  
20 sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von  
pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die  
eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und  
die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis min-  
destens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder  
25 eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch ein-  
wandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zu-  
bereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew%  
der therapeutisch wirksamen Verbindung.

30 Die Heilmittel können oral, z. B. in Form von Pillen,  
Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und  
Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsion oder  
Suspensionen oder Aerosolmischungen verabreicht werden.  
Die Verabreichung kann aber auch rektal, z. B. in Form  
35 von Suppositorien oder parenteral, z. B. in Form von

- 1 Injektionslösungen oder Mikro kapseln, perkutan, z. B. in  
Form von Salben oder Tinkturen, oder nasal, z. B. in Form  
von Nasalsprays, erfolgen.
- 5 Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate erfolgt in  
an sich bekannter Weise, wobei pharmazeutisch inerte an-  
organische oder organische Trägerstoffe verwendet werden.  
Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und  
Hartgelatine kapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke  
10 oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze  
etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und  
Suppositorien sind z. B. Fette, Wachse, halbfeste und  
flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als  
Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen und Sirupen  
15 eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glu-  
kose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung  
von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Gly-  
cerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für  
Mikro kapseln oder Implantate eignen sich Mischpolymerisa-  
20 te aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und  
Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z. B. Füllstoffe,  
Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisie-  
25 rungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färbe-, Ge-  
schmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungs-  
mittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lö-  
sungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depot-  
effekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen  
30 Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie  
können auch zwei oder mehrere Verbindungen der allgemei-  
nen Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze  
und noch einen oder mehrere andere therapeutisch wirksame  
Stoffe enthalten.

35

1 Derartige andere therapeutisch wirksame Substanzen sind  
beispielsweise durchblutungsfördernde Mittel, wie Di-  
hydroergocristin, Nicergolin, Buphenin, Nicotinsäure und  
ihre Ester, Pyridylcarbinol, Bencyclan, Cinnarizin,  
5 Naftidrofuryl, Raubasin und Vincamin; positiv inotrope  
Verbindungen, wie Digoxin, Acetyldigoxin, Metildigoxin  
und Lantano-Glykoside; Coronardilatatoren, wie Carbo-  
chromen; Dipyridamol, Nifedipin und Perhexilin; anti-  
anginöse Verbindungen, wie Isosorbiddinitrat, Isosorbid-  
10 mononitrat, Glycerolnitrat, Molsidomin und Verapamil;  
β-Blocker, wie Propranolol, Oxprenolol, Atenolol,  
Metoprolol und Penbutolol. Darüberhinaus lassen sich die  
Verbindungen mit anderen nootrop wirksamen Substanzen,  
wie z. B. Piracetam, oder ZNS-aktiven Substanzen, wie  
15 Pirlindol, Sulpirid etc., kombinieren.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist  
in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten  
anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabrei-  
20 chung eine Tagesdosis von etwa 0,1 bis 1 mg/kg, vorzugs-  
weise 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirk-  
samer Ergebnisse angemessen, bei intravenöser Applikation  
beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 0,3  
mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 0,1 mg/kg Körpergewicht. Die  
25 Tagesdosis wird normalerweise, insbesondere bei der Ap-  
plikation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3 oder 4  
Teilverabreichungen aufgeteilt. Gegebenenfalls kann es,  
je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von  
der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten  
30 abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten norma-  
lerweise 0,2 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg Wirk-  
stoff der allgemeinen Formel I oder eines ihrer physiolo-  
gisch verträglichen Salze pro Dosis.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben die  
Fähigkeit die Zell-Zell-Adhäsion zu hemmen, die auf der

- 1 Interaktion von Arg-Gly-Asp-enthaltenden Proteinen, wie  
Fibronectin, Fibrinogen oder des von Willebrand-Faktors  
mit den sogenannten Integrinen beruhen. Integrine sind  
Transmembran-Glykoproteine, Rezeptoren für Arg-Gly-Asp-  
5 enthaltende Zellmatrix-Glykoproteine (E. Ruoslahti und M.  
D. Pierschbacher, Science 238 (1987) 491 - 497; D. R.  
Phillips, I. F. Charo, L. V. Parise und L. A. Fitzgerald,  
Blood 71 (1988) 831 - 843). Außerdem hemmen sie die Bin-  
10 dung weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kol-  
lagen und Laminin an die entsprechenden Rezeptoren auf  
der Oberfläche verschiedener Zelltypen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metasta-  
15 sierung von Karzinomzellen sowie die Osteoclastenbindung  
an die Knochenoberflächen.

Die Thiohydantoinderivate der allgemeinen Formel I finden  
akut Anwendung bei Thrombosegefahr und chronisch bei der  
20 Prävention der Arteriosklerose und Thrombose, z. B. bei  
der Therapie und Prophylaxe arterieller Gefäßerkrankun-  
gen, wie bei akutem Myokardinfarkt, Sekundärprävention  
des Myokardinfarkts, Reokklusionsprophylaxe nach Lyse und  
Dilatation (PTCA), instabiler Angina pectoris, transito-  
25 rischen ischämischen Attacken, Schlaganfall, koronarer  
Bypass-Operation einschließlich Reokklusionsprophylaxe  
bei Bypass, Lungenembolie, peripherer arterieller Ver-  
schlußkrankheit, Dissezierendem Aneurysma; bei der Thera-  
pie venöser und mikrozirkulatorischer Gefäßerkrankungen,  
30 wie tiefer Venenthrombose, disseminierter intravaskulärer  
Gerinnung, postoperativem und post-partum Trauma, chirur-  
gischem oder infektiösem Schock, Septicämie oder bei  
Erkrankungen mit hyperreagiblen Thrombozyten, thrombo-  
tischer thrombozytopenischer Purpura, Preeklampsie,  
35 prämenstruellem Syndrom, Dialyse oder extrakorporaler  
Zirkulation; eine weitere Anwendung ist während Krebs-

1 operationen und auch prophylaktisch bei Krebs gegeben.  
Ferner kann Osteoporose durch Hemmung der Osteoclasten-  
bindung an die Knochenoberfläche verhindert werden.

5 Geprüft werden die Verbindungen vor allem auf ihre hem-  
mende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der  
Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen. Verwendet  
werden gefilterte Blutplättchen aus humanem Spender-  
blut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden.

10

**Beispiele:**

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder  
NMR-Spektren identifiziert.

15

**Beispiel 1:**

(5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-  
yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20

**1a: Z-Arg-(Mtr)-OCH<sub>3</sub>**

Zu einer Suspension von 8,5 g (16 mmol) Z-Arg-(Mtr)-OH in  
100 ml Methanol werden bei 0 °C langsam 1,5 ml (20 mmol)  
25 Thionylchlorid zugetropft. Man läßt auf Raumtemperatur  
erwärmen und rührt 15 Stunden weiter. Nach dem Einengen  
(10,2 g) wird gefriergetrocknet und direkt weiter umge-  
setzt.

30 **1b: H-Arg-(Mtr)-OCH<sub>3</sub>-hydrochlorid**

10 g (18,7 mmol) Z-Arg-(Mtr)-OCH<sub>3</sub> werden in 150 ml  
Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g 10 %-Pd auf Kohle  
wird bei Raumtemperatur gerührt und durch Zutropfen von  
methanolischer Salzsäure der pH-Wert auf 4,5 eingestellt.  
35 Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat einge-

1 engt.

Ausbeute: 8 g

5 **1c: N-(1-Methoxycarbonyl-2(S)-(3-Mtr-guanidino-propyl)-ethyl),N'-methoxycarbonylmethyl-thioharnstoff**

5 g (11,4 mmol) H-Arg-(Mtr)-OCH<sub>3</sub>-hydrochlorid werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 1,45 ml (11,4 mmol) N-Ethylmorpholin werden langsam 1,5 g (11,4 mmol) Isothiocyanatoessigsäuremethylester zugetropft. Man rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur, engt ein, löst in Methylenchlorid und extrahiert mit einer verdünnten Kaliumhydrogensulfatlösung. Nach dem Trocknen wird die organische Lösung eingeengt.

15 Ausbeute: 4,4 g (72 %)

**1d: (5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-essigsäure**

20 4 g (7,5 mol) N-(1-Methoxycarbonyl-2(S)-(3-Mtr-guanidino-propyl)-ethyl),N'-methoxycarbonylmethyl-thioharnstoff werden in 40 ml 6 N Salzsäure 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eingeengt, mit Wasser/Methanol versetzt, vom unlöslichen Rückstand abgetrennt und eingeengt. Die Substanz wird zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/ Wasser chromatographiert.

Ausbeute 1,9 g (92 %)

30 **1e: (5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-phenylglycin-OtBu**

Zu einer Lösung von 300 mg (1,1 mmol) (5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-essigsäure, 472 mg (1,1 mmol) H-Asp(OtBu)-phenylglycin-OtBu-hydrochlorid, 148 mg (1,1 mmol) Hydroxybenzotriazol in 10 ml

- 1 Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 127 mg (1,1 mmol)  
N-Ethylmorpholin und 250 mg (1,21 mmol) DCC. Man rührt 1  
Stunde bei 0 °C und anschließend 5 Stunden bei Raumtempe-  
ratur. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt, das  
5 Filtrat eingengt und das Rohprodukt direkt weiter umge-  
setzt.

1f: (5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazoli-  
din-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10

- Man läßt 700 mg (5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-4-oxo-2-  
thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-  
phenylglycin-OtBu mit 5 ml 95 proz. Trifluoressigsäure  
unter gelegentlichem Umschütteln 3 Stunden bei Raumtempe-  
ratur stehen und engt ein. Das Rohprodukt wird zur Rei-  
15 nigung an Sephadex LH20 mit einer homogenen Mischung von  
Butanol/Eisessig/Wasser chromatographiert.

Ausbeute 222 mg

Schmelzpunkt 170 °C

- 20  $(\alpha)_D^{25} = 11,8^\circ$  (c = 0,255, Wasser)

Massenspektrum: M + 1-peak bei 522

#### Beispiel 2:

25

(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimidazo-  
lidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

2a:

30

N-(2-(4-Formamidino-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethyl),N'-  
methoxycarbonylmethyl-thioharnstoff

Zu einer Lösung von 2.93 g (10 mmol)

4-Formamidino-phenylalanin-methylester-dihydrochlorid und

- 35 1,3 g (10 mmol) Isothiocyanatoessigsäuremethylester in

- 1 25-ml Dimethylformamid läßt man bei Raumtemperatur  
langsam 1,3 ml (10 mmol) N-Ethylmorpholin in 3 ml  
Dimethylformamid zutropfen. Um die Umsetzung zu  
vervollständigen werden später nochmals 0.35 ml  
5 Isothiocyanatoessigsäuremethylester zugegeben. Man läßt  
über das Wochenende bei +4°C stehen, engt ein und  
chromatographiert zur Reinigung an Sephadex LH20 mit  
einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser.  
Ausbeute: 2,7 g

10

**2b:**

**(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimidazo-  
lidin-3-yl)-essigsäure**

- 15 2,5 g N-(2-(4-Formamidino-phenyl)-1-methoxycarbonyl-  
ethyl),N'-methoxycarbonylmethyl-thioharnstoff werden in  
10 ml 6 N Salzsäure 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt.  
Dann wird eingeengt und der Rückstand mit 50 ml Wasser  
versetzt. Man stellt mit NaHCO<sub>3</sub> einen pH von 5-6 ein und  
20 läßt über Nacht bei 4°C stehen. Anderntags wird der  
Niederschlag abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen  
und in Hochvakuum getrocknet.  
Ausbeute: 1,79 g  
Schmelzpunkt: 280-283°C (Zers.)

25

**2c: (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimida-  
zolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-  
butylester-hydrochlorid**

- 30 Zu einer Suspension von 650 mg (2 mmol)  
(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimidazo-  
lidin-3-yl)-essigsäure, 830 mg H-Asp(OtBu)-phenylglycin-  
OtBu-hydrochlorid, 270 mg Hydroxybenzotriazol in 4 ml  
Dimethylformamid gibt man bei 0°C 430 mg DCC. Man rührt  
35 1 Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtem-

1 peratur. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt, das  
Filtrat eingeengt und das Rohprodukt über Kieselgel in  
einer Mischung aus Methylenchlorid, Methanol, Eisessig  
und Wasser wie 90:10:1:1 chromatographiert.

5 Ausbeute: 1,25 g

**2d: (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimi-  
dazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin**

10 1.2 g (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimi-  
dazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.  
-butylester-hydrochlorid werden mit 15 ml 90 proz. Tri-  
fluoressigsäure und 1.5 ml 1,2 Dimercaptoethanol 1 Stunde  
bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand  
15 wird zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wässrige  
Phase wird gefriergetrocknet und zur Reinigung an Sepha-  
dex LH20 mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eis-  
essig/Wasser zweimal chromatographiert.

Ausbeute: 280 mg

20  $(\alpha)_D^{26} = +15.7^\circ$  (c = 1, 90-proz. Essigsäure)

Analog der oben beschriebenen Beispiele können die  
folgenden Verbindungen hergestellt werden:

25 **Beispiel 3:**

**3-(5-(S)-(3-Aminopropyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-  
-benzoyl-L-aspartyl-L-phenylglycin**

FAB-MS 542 (M+H)<sup>+</sup>

30

**Beispiel 4:**

**(5-(4-Guanidino-benzyl)-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-  
acetyl-L-aspartyl-L-valin**

35 FAB-MS 536 (M+H)<sup>+</sup>

## 1 Beispiel 5:

(5-(4-Formamidinobenzyliden)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-tryptophan

FAB-MS 606 (M+H)<sup>+</sup>

5

## Beispiel 6:

3-(5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-propionyl-L-aspartyl-L-phenylalamin-(4-amino-butyl)-amid

10 FAB-MS 653 (M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 7:

(5-(4-Aminomethylbenzyliden)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-lysin

15 FAB-MS 535 (M+H)<sup>+</sup>

## Beispiel 8:

3-(5-Guanidinomethyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl-D-phenylglycin

20 FAB-MS 556 (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel A

25 Emulsionen mit 3 mg Wirkstoff per 5 ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

	Wirkstoff	0,06 g
	Neutralöl	q. s.
30	Natriumcarboxymethylzellulose	0,6 g
	Polyoxyethylenstearat	q. s.
	Reinglycerin	0,6 bis 2 g
	Aromastoffe	q. s.
	Wasser	
35	(entmineralisiert oder destilliert)	ad 100 ml

1 Beispiel B

Tabletten können nach folgender Formulierung hergestellt werden:

5	Wirkstoff	2 mg
	Lactose	60 mg
	Maisstärke	30 mg
	lösliche Stärke	4 mg
10	Magnesiumstearat	4 mg
		-----
		100 mg

Beispiel C

15

Für die Herstellung von Weichgelatine kapseln mit 5 mg Wirkstoff pro Kapsel eignet sich die folgende Zusammensetzung:

20	Wirkstoff	5 mg
	Mischung von Triglyceriden aus Kokosöl	150 mg
		-----
	Kapselinhalt	155 mg

25 Beispiel D

Für die Herstellung von Dragees eignet sich folgende Formulierung:

30	Wirkstoff	3 mg
	Maisstärke	100 mg
	Lactose	55 mg
	sec. Calciumphosphat	30 mg
	lösliche Stärke	3 mg
35	Magnesiumstearat	5 mg
	kolloidale Kieselsäure	4 mg
		-----
		---

1

Beispiel E

Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und  
5 einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

	Wirkstoff	6 mg
	Propanolol	40 mg
	Milchzucker	90 mg
10	Maisstärke	90 mg
	sec. Calciumphosphat	34 mg
	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
	kolloidale Kieselsäure	4 mg
15		-----
		270 mg

Beispiel F

20 Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und  
einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

	Wirkstoff	5 mg
	Pirlindol	5 mg
25	Milchzucker	60 mg
	Maisstärke	90 mg
	sec. Calciumphosphat	30 mg
	lösliche Stärke	3 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
30	kolloidale Kieselsäure	4 mg
		-----
		200 mg

35

1 Beispiel G

Kapseln, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und einen anderen therapeutisch wirksamen Stoff:

5

Wirkstoff	5 mg
Nicergolin	5 mg
Maisstärke	185 mg
	-----
	195 mg

10

Beispiel H

15 Injektionslösungen mit 1 mg Wirkstoff pro ml können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

Wirkstoff	1,0 mg
Polyethylenglykol 400	0,3 mg
Natriumchlorid	2,7 mg
20 Wasser zu Injektionszwecken auf	1 ml

25

30

35

1 Pharmakologische Daten:

Geprüft wird die Hemmung der Bindung von Fibrinogen an seinen Rezeptor (Glykoprotein IIb/IIIa) an intakten,  
 5 gelfiltrierten Human-Thrombozyten durch die erfindungsgemäßen Verbindungen. Angegeben ist der  $K_i$ -Wert der Bindungshemmung von  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen nach Stimulierung mit ADP ( $10\mu\text{M}$ ).

## 10 Literatur:

- J.S. Bennett u. G. Vilaire, J. Clin. Invest. 64 (1979), 1393-1401  
 E. Kornecki et al., J. Biol. Chem. 256 (1981), 5695-5701  
 G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979),  
 15 5357-5363  
 G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 255 (1980), 154-161

	Beispiel	$K_i$ ( $\mu\text{M}$ ), ADP stimuliert
	1	0,07
20	2	0,2

Als funktioneller Test wird die Hemmung der Aggregation gelfiltrierter Human-Thrombozyten nach ADP- oder Thrombin-Stimulierung durch die erfindungsgemäßen Verbindungen  
 25 gemessen. Angegeben ist der  $\text{IC}_{50}$ -Wert der Hemmung.

## Literatur:

G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 254 (1979), 5357-5363

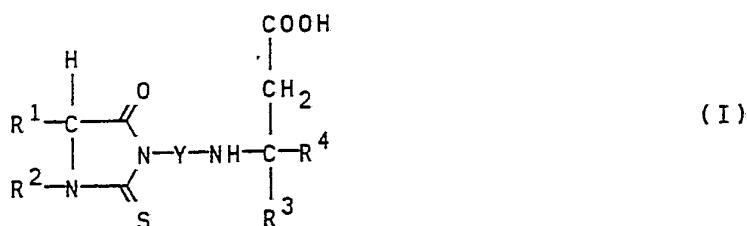
30

	Beispiel	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ), ADP-stimuliert	Thrombin-stimuliert
	1	0,5	0,1
	2	0,55	0,2

35

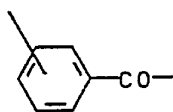
# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



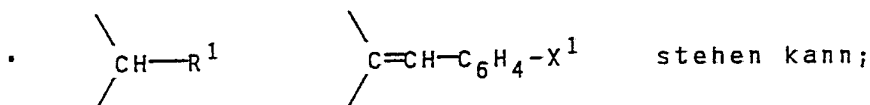
worin

Y  $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-$ , wobei m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder



bedeutet;

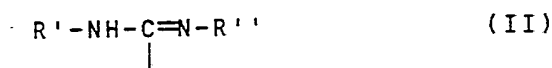
$\text{R}^1 - (\text{CH}_2)_n - \text{NH} - \text{X}$ , wobei n für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht,  $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{X}$ ,  $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2$  oder  $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{X}$ , wobei p jeweils für 1 oder 2 steht, bedeutet, wobei aber auch anstelle von



stehen kann;

$\text{X}^1 - \text{NHX}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHX}$  oder  $-\text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2$  bedeutet;

X Wasserstoff,  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl oder einen Rest der Formel II



(II)

wobei R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff oder  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl stehen, bedeutet;

- 1  $R^2$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet;  
2  $R^3$  Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;  
3  $R^4$  Wasserstoff,  $-COOR^5$  oder  $-CO-NH-R^5$  bedeutet;  
4  $R^5$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{28})$ -Alkyl bedeutet, das  
5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder  
verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbo-  
nyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $(C_1-C_{18})$ -Alkylamino-  
carbonyl, Amino- $(C_2-C_{14})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- $(C_1-$   
6  $C_3)$ alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl-  
7 carbonylamino- $(C_1-C_3)$ -alkylphenyl- $(C_1-C_3)$ alkylamino-  
8 carbonyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(C_2-C_{14})$ -alkyl-  
9 aminocarbonyl, Phenyl- $(C_1-C_8)$ -alkoxycarbonyl, Amino, Mer-  
10 capto,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -  
Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen  
15 Rest  $R^6$  substituiert ist;

$R^6$   $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl- $(C_1-C_8)$ -Alkyl, einen  
mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen hetero-  
cyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder voll-  
ständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein,  
20 ständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein,  
zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-,  
Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder  
einen Rest  $R^7$  bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig  
davon der Heterocyclus-Rest gegebenenfalls ein- oder  
25 mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der  
Reihe  $(C_1-C_{18})$ -Alkyl,  $(C_1-C_{18})$ -Alkoxy, Halogen, Nitro  
oder Trifluormethyl substituiert sein können;

$R^7$   $-NR^8R^9$ ,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ , eine Aminosäureseitenkette, einen  
30 natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-,  
gegebenenfalls N- $(C_1-C_8)$ -alkylierten oder  $(C_6-C_{14})$ -Aryl-  
 $(C_1-C_8)$ -alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest,  
bei dem die Peptidbindung zu  $NH-CH_2$  reduziert sein kann,  
sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle  
35 Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxy-  
methyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übli-  
che Schutzgruppen geschützt sein können, oder einen Rest

1 -COR<sup>7'</sup>, worin R<sup>7'</sup> wie R<sup>7</sup> definiert ist, bedeutet;

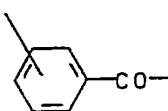
R<sup>8</sup> Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-  
alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkoxy carbonyl,  
5 (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylcarbo-  
nyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-alkoxy carbonyl, das gegebe-  
nenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein kann,  
einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Imino-  
säure-, gegebenenfalls N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylierten oder (C<sub>6</sub>-  
10 C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkylierten Azaaminosäure- oder einen  
Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> redu-  
ziert sein kann, bedeutet; und

R<sup>9</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-  
15 C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl bedeutet;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
20 daß in der allgemeinen Formel I

Y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO-, wobei m für 1 oder 2 steht, oder

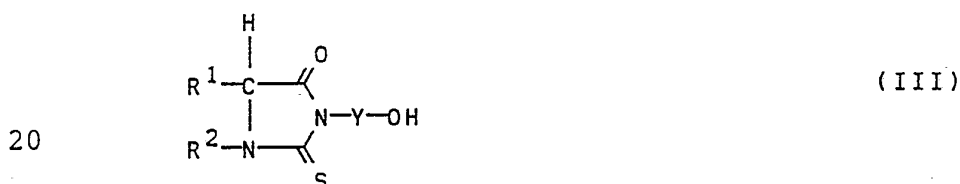
25  bedeutet;

R<sup>1</sup> -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(=NH)-NH<sub>2</sub> oder  
-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>  
30 bedeutet;

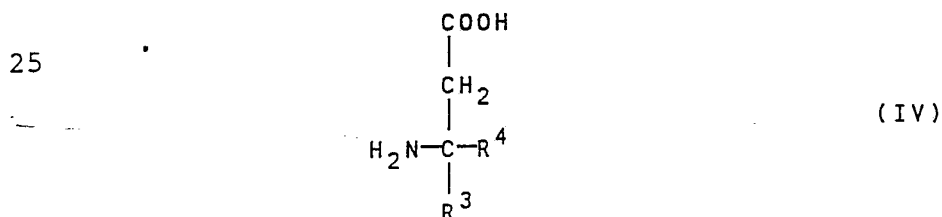
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet; und  
35

- 1  $R^4$  -CO-NH- $R^5$  bedeutet, wobei -NH- $R^5$  für einen  $\alpha$ -Aminosäurerest oder dessen  $\omega$ -Amino-( $C_2$ - $C_8$ )-alkylamid steht.
- 5 3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß für -NH- $R^5$  stehende Aminosäurereste der Valin-, Phenylalanin- oder der Phenylglycin-Rest sind.
4. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das  $\omega$ -Amino-( $C_2$ - $C_8$ )-alkylamid das 4-Aminbutylamid ist.
- 10 5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel III



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



- 30 wobei die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  und Y wie in Anspruch 1 angegeben definiert sind, ausführt.

6. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.
- 35

1  
7. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß  
es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen For-  
mel I der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch ver-  
5 trágliches Salz davon als Wirkstoff zusammen mit pharma-  
zeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gege-  
benenfalls noch ein oder mehrere andere pharmakologische  
Wirkstoffe enthält.

10 8. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen  
Präparates, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der  
allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 oder ein  
physiologisch verträgliches Salz davon, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß man diese zusammen mit pharmazeutisch  
13 annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls  
noch ein oder mehreren anderen pharmakologischen Wirk-  
stoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

20

25

30

35

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/424

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INT. CL.<sup>5</sup> C07K5/02; C07K5/08; C07K5/10; C07K15/00; A61K37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INT. CL.<sup>5</sup> C07K

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4 970 225 (NICHOLAS A. MEANWELL) 13 November 1990 *Document*	1-8
A	EP, A, 0 449 079 (HOECHST) 2 October 1991 cited in the application *document*	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 1993 (11.05.93)

Date of mailing of the international search report

8 June 1993 08.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9300424  
SA 70306

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

11/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4970225	13-11-90	EP-A- 0442448	21-08-91
-----			
EP-A-0449079	02-10-91	DE-A- 4009506	26-09-91
		AU-B- 634039	11-02-93
		AU-A- 7365391	03-10-91
		JP-A- 4217962	07-08-92
-----			

**I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC  
 Int.Kl. 5 C07K5/02; C07K5/08; C07K5/10; C07K15/00  
 A61K37/02

**II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C07K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>

**III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>**

Art. <sup>o</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	US,A,4 970 225 (NICHOLAS A. MEANWELL) 13. November 1990 *document*	1-8
A	EP,A,0 449 079 (HOECHST) 2. Oktober 1991 in der Anmeldung erwähnt *document*	1-8

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup>:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

**IV. BESCHEINIGUNG**

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. MAI 1993	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts - 8. 06. 93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten LUYTEN H.W.

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300424  
SA 70306

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 11/05/93.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/05/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4970225	13-11-90	EP-A- 0442448	21-08-91
EP-A-0449079	02-10-91	DE-A- 4009506	26-09-91
		AU-B- 634039	11-02-93
		AU-A- 7365391	03-10-91
		JP-A- 4217962	07-08-92

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82