

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07K 5/02, 5/08, 5/10 C07K 15/00, A61K 37/02		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/18057 (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		(74) Anwälte: URBACH, Hans-Georg usw. ; Hanauer Landstraße 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).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Hanauer 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). JABLONKA, Bernd [DE/DE]; Dachbergstraße 19a, D-6232 Bad Soden (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Straße 21, D-6239 Krifel (DE). JUST, Melitta [DE/DE]; Theodor-Heuss-Straße 80, D-6070 Langen (DE). KÖNIG, Wolfgang [DE/DE]; Eppsteiner Straße 25, D-6238 Hofheim (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: 4-OXO-2 THIOXOIMIDAZOLIDINE DERIVATES AS INHIBITORS OF BLOOD PLATELET AGGREGATION (54) Bezeichnung: 4-OXO-THIOXOIMIDAZOLIDIN-DERIVATE ALS HEMMSTOFFE DER BLUTPLÄTTCHENAGGREGATION			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			
(57) Abstract 4-oxo-2-thioxoimidazolidine derivatives have the general formula (I), in which R ¹ to R ⁴ 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.			
(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Oxo-2-thioxoimidazolidin-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R ¹ bis R ⁴ sowie Y wie in der Beschreibung angegeben definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation, der Metastasierung von Karzinomzellen sowie der Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

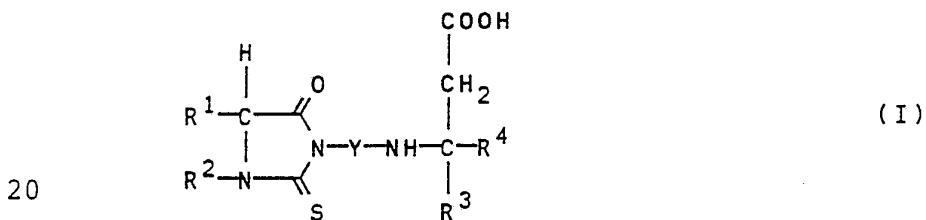
AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
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	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen 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

4-OXO-THIOXOIMIDAZOLIDIN-DERIVATE ALS HEMMSTOFFE DER BLUTPLÄTTCHENAGGREGATION

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Oxo-2-thioxoimidazolidin-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
10 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 $\text{Y} - (\text{CH}_2)_m - \text{CO}-$, wobei m für eine ganze Zahl von 1 bis 4
steht, oder

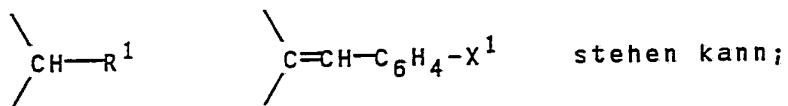


30

$\text{R}^1 - (\text{CH}_2)_n - \text{NH}-\text{X}$, 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

35

1



5 $\text{X}^1 - \text{NHX}$, $-\text{CH}_2\text{NHX}$ oder $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}_2$ bedeutet;

X Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder einen Rest der
Formel II



10

wobei R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff
oder (C_1-C_6) -Alkyl stehen, bedeutet;

R^2 Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;

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

15 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, Hydroxycarbo-
nyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkylamino-
carbonyl, Amino- $(\text{C}_2-\text{C}_{14})$ -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) alkylphenyl- (C_1-C_3) alkylaminocarbonyl, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkyl-
carbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) alkylamino-
carbonyl, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkylcarbonylamino- $(\text{C}_2-\text{C}_{14})$ -alkyl-
aminocarbonyl, Phenyl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, Amino, Mer-
capto, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkoxy, $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkoxy carbonyl, (C_3-C_8) -
20 Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen
Rest R^6 substituiert ist;

25

30

R^6 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -Aryl, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -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,
zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-,
Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder
35 einen Rest 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 (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 5 R⁷ -NR⁸R⁹, -OR⁸, -SR⁸, eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH₂ reduziert sein kann, 10 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^{7'}, worin R^{7'} wie R⁷ definiert ist, bedeutet;
- 15 R⁸ Wasserstoff, (C₂-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkoxycarbonyl, das gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein kann, 20 einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₆)-alkylierten oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH₂ reduziert sein kann, bedeutet; und 25
- 25 R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-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.

1

(C₃-C₈)-Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können. Beispiele für substituierte Cycloalkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl.

10 (C₆-C₁₄)-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 (C₁-C₄)-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, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl oder ein benzanellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivat dieser Reste.

30 Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch Oxide, (C₁-C₇)-Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, z. B. Benzyl und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, z. B. Benzyloxy oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

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, 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-Benzylxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-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-Chinoxalinyl, 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, Benzo-dioxolanyl.

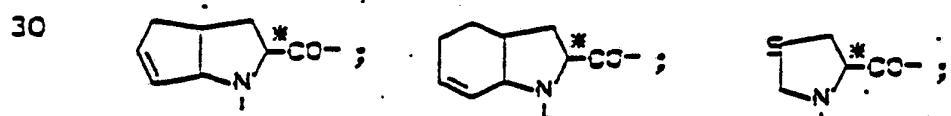
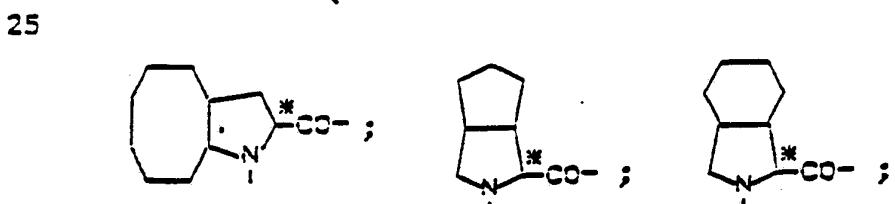
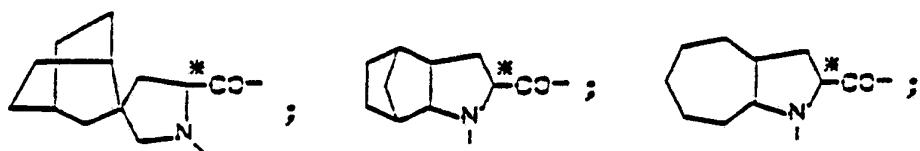
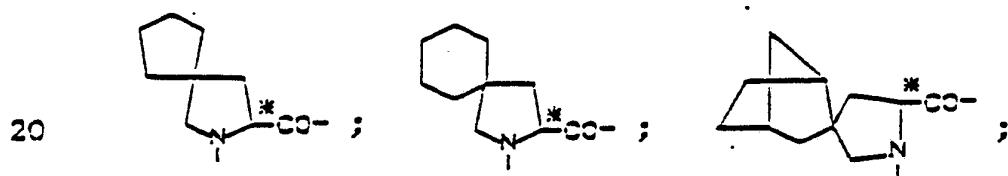
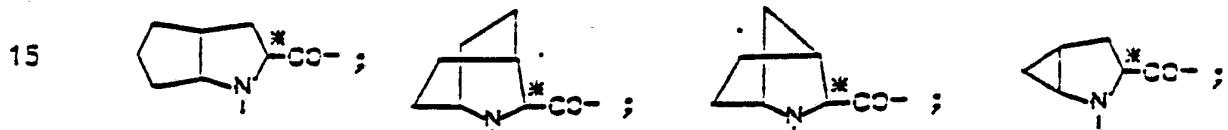
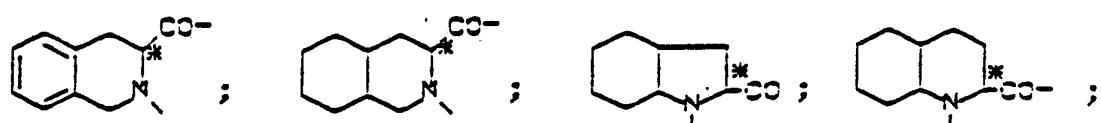
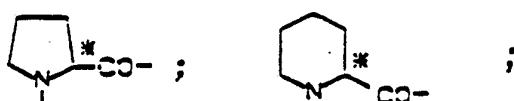
20 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche und unnatürliche Aminosäuren können, falls 25 chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α -Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

30 Aad, Abu, δ Abu, ABz, 2ABz, Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, 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, β Lys,
ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn,
Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya,
Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β 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. -CH₂-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^{6,9}]decan-3-carbonsäure;
Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure;
Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure;
Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octa-
hydroisooindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclo-
35 penta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexa-
hydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-car-

bonsäure; Isoxazolidin-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; 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 Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z. B. Methylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino- (C_4-C_8) -alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z. B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, TcboC, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, tert.-Butyl, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

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

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der 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, Benzoësäure, 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
- $R^1 - CH_2 - C_6 H_4 - NH - C(=NH) - NH_2$; $- CH_2 - C_6 H_4 - C(=NH) - NH_2$ oder
 $- CH_2 - C_6 H_4 - CH_2 - NH_2$
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 α -Amino-
säurerest oder dessen ω -Amino- $(C_2 - C_8)$ -alkylamid
steht.

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

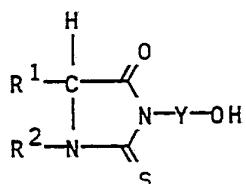
1

Ein besonders bevorzugtes ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid ist das 4-Aminobutyramid.

5

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

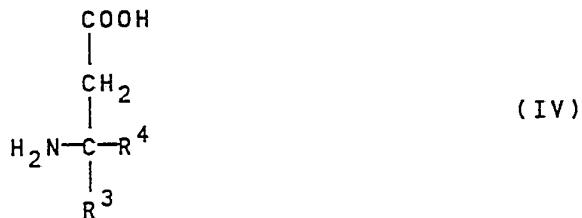
10



(III)

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV

15



(IV)

20

wobei die Reste R¹ bis R⁴ 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 35

Dazu ist es in der Regel nötig, daß in R¹ und R⁴ 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.

-11-

1

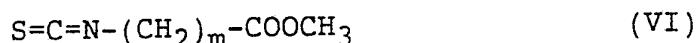
Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2 -Gruppen (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Schutzgruppen vom tert.-Butyltyp werden sauer gespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

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

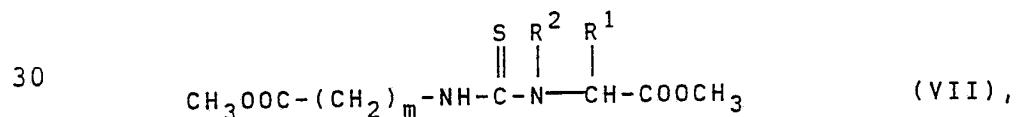
15 Durch Umsetzung von Aminosäuren, N-Alkylaminosäuren oder bevorzugt deren Methyl-, Ethyl-, Benzyl- oder tert.-Butylester, beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel V



20 mit einem Isothiocyanatoalkancarbonsäureester, beispielsweise der allgemeinen Formel VI



25 worin R^1 , R^2 und m wie oben angegeben definiert sind, erhält man Thicharnstoffderivate, beispielsweise der allgemeinen Formel VII

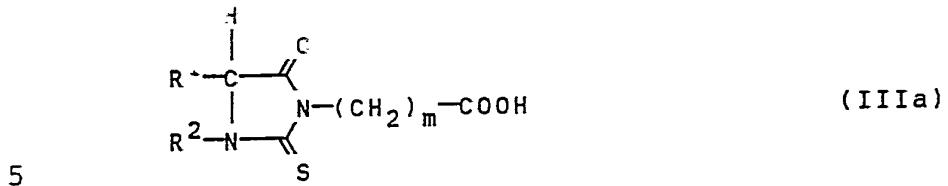


30 die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa

35

-12-

1



5

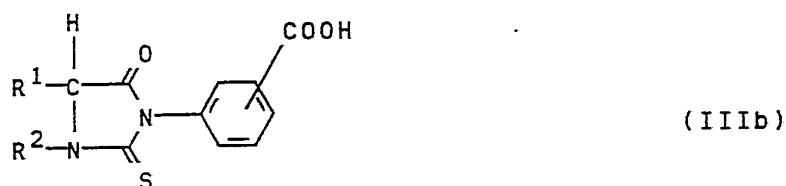
cyclisieren.

Während der Thioharnstoffsynthese können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, wie NO_2 oder Mtr, blockiert werden.

10 Ebenso müssen Aminogruppen in der Seitenkette in geschützter Form (beispielsweise als Boc- oder Z-Derivate) oder noch als NO_2 - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyano-15 gruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIIb

20

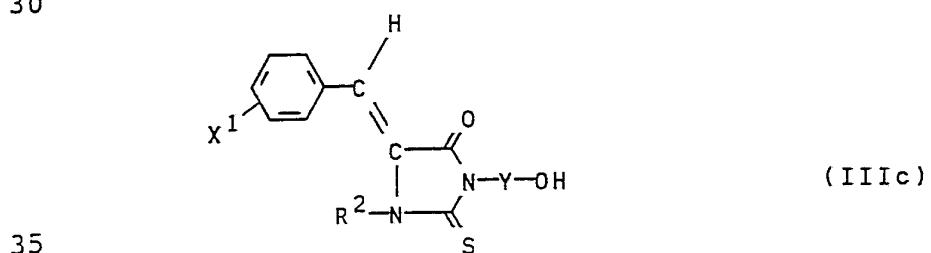


25

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

Verbindungen der allgemeinen Formel IIIc

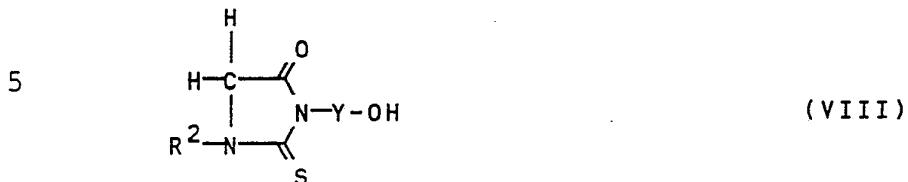
30



35

-13-

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



10 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 Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, 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 H₂S 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 aufgebaut. Peptidknüpfungen können mit den bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie durchgeführt werden.
15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können als Heilmittel für 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 mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines Salzes davon, neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Die Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew% der therapeutisch wirksamen Verbindung.
20
25

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

- 1 Injektionslösungen oder Mikrokapseln, 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 Hartgelatinekapseln kann man z. B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln 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 eignen sich z. B. Wasser, Saccharose, Invertzucker, Glukose, Polyole etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Injektionslösungen eignen sich Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln oder Implantate eignen sich Mischpolymerivate aus Glykolsäure und Milchsäure.

20 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 Lösungsvermittler 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.

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-
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
20 Tagesdosis wird normalerweise, insbesondere bei der Ap-
plikation größerer Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3 oder 4
Teilverabreicherungen aufgeteilt. Gegebenenfalls kann es,
je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von
der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten
25 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.

30 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-
15 mel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metasta-
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, disseminenter 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)-OCH₃

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 röhrt 15 Stunden weiter. Nach dem Einengen
(10,2 g) wird gefriergetrocknet und direkt weiter umge-
setzt.

30 1b: H-Arg-(Mtr)-OCH₃-hydrochlorid

10 g (18,7 mmol) Z-Arg-(Mtr)-OCH₃ werden in 150 ml
Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1 g 10 %-Pd auf Kohle
wird bei Raumtemperatur gerührt und durch Zutropfen von
35 methanolischer Salzsäure der pH-Wert auf 4,5 eingestellt.
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**

10 5 g (11,4 mmol) H-Arg-(Mtr)-OCH₃-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 röhrt 15 Stunden bei Raumtemperatur, engt ein, löst in Methylenechlorid 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**

35 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

-20-

1 Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 127 mg (1,1 mmol)
N-Ethylmorpholin und 250 mg (1,21 mmol) DCC. Man röhrt 1
Stunde bei 0 °C und anschließend 5 Stunden bei Raumtempe-
ratur. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt, das
5 Filtrat eingeengt 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(0tBu)-L-
phenylglycin-0tBu 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 NaHCO₃ 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-thioxoimidazo-
lidin-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 röhrt
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 Methylenechlorid, 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-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10 1.2 g (5-(S,R)-(4-Formamidino-benzyl)-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert.-butylester-hydrochlorid werden mit 15 ml 90 proz. Trifluoressigsäure und 1.5 ml 1,2 Dimercaptoethanol 1 Stunde
 15 bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird zwischen Ether und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet und zur Reinigung an Sephadex LH20 mit einer homogenen Mischung von Butanol/Eisessig/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 ($M+H$)⁺

30 **Beispiel 4:**

(5-(4-Guanidino-benzyl)-oxo-2-thioxoimidazolidin-3-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-valin
 FAB-MS 536 ($M+H$)⁺

1 Beispiel 5:

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

FAB-MS 606 (M+H)⁺

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)⁺

Beispiel 7:

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

15 FAB-MS 535 (M+H)⁺

Beispiel 8:

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

20 FAB-MS 556 (M+H)⁺

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

15 Beispiel C

Für die Herstellung von Weichgelatinekapseln 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

5 Dragees, enthaltend einen erfindungsgemäßen Wirkstoff und
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

-26-

1 Beispiel G

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

5

Wirkstoff	5 mg
Nicergolin	5 mg
Maisstärke	185 mg

10	195 mg

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}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
 15 5357-5363
 G.A. Marguerie et al., J. Biol. Chem. 255 (1980), 154-161

Beispiel	K_i (μM), 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 IC_{50} -Wert der Hemmung.

Literatur:

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

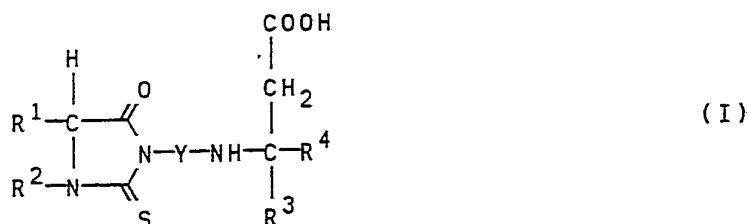
30	Beispiel	IC_{50} (μM), ADP-stimuliert	IC_{50} (μM), Thrombin-stimuliert
1	0,5	0,1	
35 2	0,55	0,2	

1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5

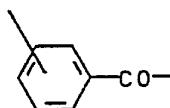


10

worin

Y $-(CH_2)_m-CO-$, wobei m für eine ganze Zahl von 1 bis 4 steht, oder

15

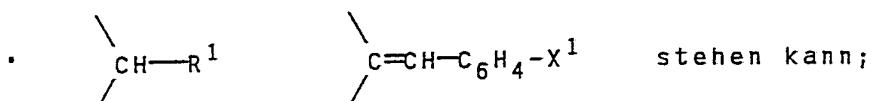


bedeutet;

20

R¹ $-(CH_2)_n-NH-X$, 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

25



X¹ $-NHX$, $-CH_2NHX$ oder $-C(=NH)-NH_2$ bedeutet;

30

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder einen Rest der Formel II



35

wobei R' und R'' unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl stehen, bedeutet;

1 R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;
2 R³ Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;
3 R⁴ Wasserstoff, -COOR⁵ oder -CO-NH-R⁵ bedeutet;
4 R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das
5 gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder
verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbo-
nyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁-C₁₈)-Alkylamino-
carbonyl, Amino-(C₂-C₁₄)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-
C₃)alkylphenyl-(C₁-C₃)alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl-
10 carbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)alkylamino-
carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₄)-alkyl-
aminocarbonyl, Phenyl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, Amino, Mer-
capto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder einen
15 Rest R⁶ substituiert ist;

20 R⁶ (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-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,
zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-,
Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, oder
25 einen Rest R⁷ bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig
davon der Heterocyclus-Rest gegebenenfalls ein- oder
mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der
Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro
oder Trifluormethyl substituiert sein können;

30 R⁷ -NR⁸R⁹, -OR⁸, -SR⁸, eine Aminosäureseitenkette, einen
natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-,
gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder (C₆-C₁₄)-Aryl-
(C₁-C₈)-alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest,
bei dem die Peptidbindung zu NH-CH₂ 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 -COR⁷', worin R⁷ wie R⁷ definiert ist, bedeutet;

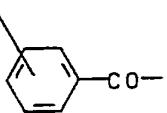
5 R⁸ Wasserstoff, (C₂-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl,
10 (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkoxycarbonyl, das gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert sein kann, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₆)-alkylierten oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH₂ reduziert sein kann, bedeutet; und

15 R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

Y -(CH₂)_m-CO-, wobei m für 1 oder 2 steht, oder

25 .  bedeutet;

30 R¹ -CH₂-C₆H₄-NH-C(=NH)-NH₂; -CH₂-C₆H₄-C(=NH)-NH₂ oder -CH₂-C₆H₄-CH₂-NH₂

bedeutet;

R² Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

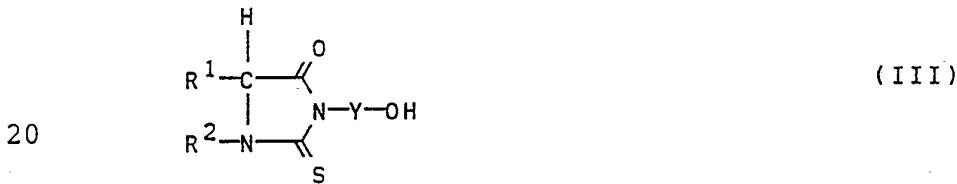
R³ Wasserstoff bedeutet; und

1 R^4 -CO-NH- R^5 bedeutet, wobei -NH- R^5 für einen α -Amino-
säurerest oder dessen ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid
steht.

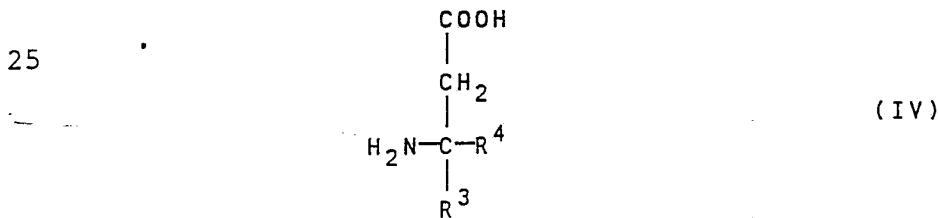
5 3. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß für -NH- R^5 stehende Aminosäurereste der Valin-,
Phenylalanin- oder der Phenylglycin-Rest sind.

10 4. Verbindungen gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
daß das ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid das 4-Aminbu-
tylamid ist.

15 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 R¹ bis R⁴ und Y wie in Anspruch 1
angegeben definiert sind, ausführt.

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

1

7. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls 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 gekennzeichnet, daß man diese zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch ein oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen 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. 5 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. 5 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
- "&" 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

Faxsimile No.

Authorized officer

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 93/00424

Internationales Aktenzeichen

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 C07K5/02; C07K5/08; C07K5/10; C07K15/00
A61K37/02

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestpräzisierung⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.K1. 5	C07K

Recherchierte nicht zum Mindestpräzisierung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
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

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- "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 Veröffentlichungstermin 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 erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher 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

1 Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11.MAI 1993	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts - 8. 05. 93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevoilächtigten 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 Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

11/05/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	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