INVENTARIO
CSA046047
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 09-57330

54. TITULO: **DERIVADOS DE UREA Y DE SULFAMIDA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE TAFIa**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **A61K 31/17, A61P 9/10**

71. SOLICITANTE: **SANOFI-AVENTIS**

DOMICILIO: **174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA**

74. APODERADO: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

22. BOGOTA, D.C., - 3 JUN. 2009

Fac. 6-8 19/07/09
Complemento 24 Fls
14-07-2009

Cesión
fls. 06-07-2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	( )
- Descripción de la invención	(X)	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	( )

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: _____

Fecha: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057335- -00000-0000

Fecha: 2009-06-03 15:30:53 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 370

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057335- -00000-0000
Fecha: 2009-06-03 15:30:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 370

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France**
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: **París - FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]
Cual

Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [✓] NIT [ ]

C.E. [ ] Otro [ ]
Cual

Número **2.930.616** TPA **2.698**

(4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2007/010101** Fecha **22/11/2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/067909 A2** Fecha **12/06/2008**

(6) Título (54) **DERIVADOS DE UREA Y DE SULFAMIDA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE TAFIa**

(7) Clasificación Internacional (51) **A61K 31/17, A61P 9/10**

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	06/12/2006	10 2006 057 413,3

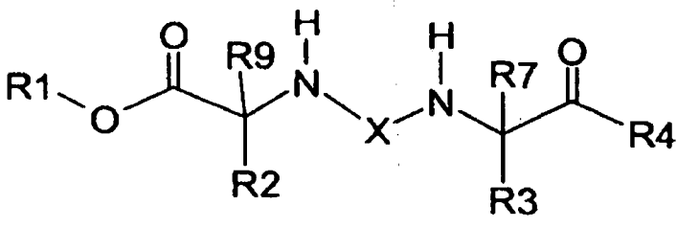
(9) Comprobantes de pago Nos. **09-39,009 y 09-39,010** **Fecha** **Mayo 28 de 2009**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/304**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

- 3 JUN. 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P20240

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **CHRISTOPHER KALLUS**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

2. **MARK BROENSTRUP**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

3. **WERNGARD CZECHTIZKY**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

4. **ANDREAS EVERS**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

5. **MARKUS FOLLMANN**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

6. **NIS HALLAND**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

7. **HERMAN SCHREUDER**
   Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
   65926 Frankfurt am Main
   ALEMANIA

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 39,009
FECHA : MAYO 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057335- -00000-0000
Fecha: 2009-06-03 15:30:53 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 370

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377020	28/05/2009	2,620,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 39,610
FECHA : MAYO 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057335- -00000-0000
Fecha: 2009-06-03 15:30:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 370

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91377020	28/05/2009	2,620,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
7	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	175,000.00
		TOTAL : $	175,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

G.HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS... .., acting on behalf of and representing of ..... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia:
29 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

G. HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

Me H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS
COUR D'APPEL

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de* PARIS

8. sous n° 174190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou ...ire sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document ...

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

29 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

7

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading [illegible] (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of [illegible] he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. ***République française***
Le présent acte public
2. **a été signé par** Maître POMMERY
3. **agissant en qualité de** Notaire
4. **est revêtu du sceau/timbre de** son étude

Attesté
5. **à** PARIS
6. **le** 22/02/2007
7. ***par le Procureur général près la Cour d'appel de*** PARIS
8. **sous n°** 17350
9. **Sceau :** 10. **Signature :**

COUR D'APPEL DE PARIS

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu."

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado.
Bogotá D.C. - Colombia.
29 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI-AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961):

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá, D.C., Colombia.
29 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.C. 1706 Minjusticia

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 JUN 28 A 11: 35

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES

b220366

CONFRONTAR APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.
29 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

PCT

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

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/067909 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/17 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/010101

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

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

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

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

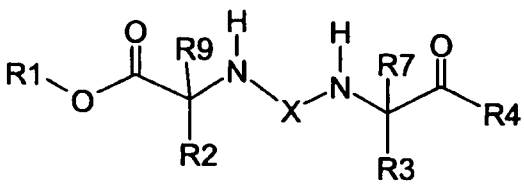
(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

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

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

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



(I)

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

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

WO 2008/067909 A2

Harnstoff- und Sulfamidderivate als Inhibitoren von TAFIa

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

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

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

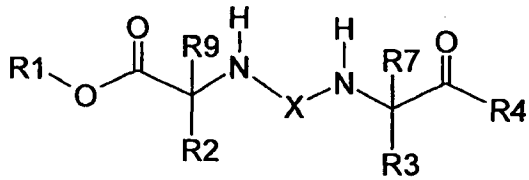
Um die Hämostase im Blut aufrechtzuerhalten, haben sich Mechanismen ausgebildet, die zur Blutgerinnung und zur Auflösung von Gerinnseln führen; diese stehen in einem Gleichgewicht. Wenn ein gestörtes Gleichgewicht die Koagulation begünstigt, entsteht Fibrin in größeren Mengen, so dass pathologische Vorgänge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

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

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

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

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindung der Formel I



(I)

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

X für -C(O)- oder -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG oder

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

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

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

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

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

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

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

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

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

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

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

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

X für $-SO_2-$ steht.

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

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) $-(C_1-C_6)$-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

6) $-(C_0-C_4)$-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

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

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

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

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

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

12) $-(C_1-C_4)$-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) $-(C_1-C_4)$-Alkyl,

2) $-(C_0-C_4)$-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

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

R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaph-thalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig

voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Tetrahydro-naphthalenyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) $-CH_2-CF_2-CF_3$, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

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

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindung der Formel I, wobei
X für -SO_2- steht,
R1 für 1) Wasserstoffatom oder
2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,
R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,
2) -(C_0-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,
3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,
4) -(C_0-C_4)-Alkylen-Thiazolyl-NH_2,
5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,
6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,
7) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,
8) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,
9) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,
11) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 , worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

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

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

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaph-thalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

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

Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und

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

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

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

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

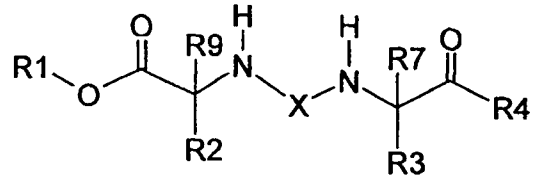
R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH steht und

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

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

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

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindung der Formel I



(I)

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

X für $-SO_2-$ steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

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

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

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

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG oder

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-$N(R8)_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch

R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

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

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

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

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

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

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

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

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

Die Erfindung betrifft ferner die Verbindung der Formel I, wobei

X für -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

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

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

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

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

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

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in

ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

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

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

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,

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

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidin, Pyridin, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxol,

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m\text{-}A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

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

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

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

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

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

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

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

2) $-(C_0-C_6)\text{-Alkylen-}NH_2$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-}NH_2$,

4) $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH-C(=NH)-}(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$,

5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-O-NH-C(=NH)-}NH_2$,

6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-NH-C(O)-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

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

8) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-}NH_2$, oder

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

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG oder

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

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

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

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

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

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

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

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

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

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

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

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

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

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

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

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

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

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

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

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

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

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

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

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

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

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

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

Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl,

Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

Die Erfindung betrifft auch die Verbindung der Formel I, wobei

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert

oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

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

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

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

der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

Unter dem Begriff „-(C_0-C_4)-Alkylen" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen. „-C_0-Alkylen" ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-$(CH_2)_n$-, worin n die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet" wird für den Fall n gleich 1 der Rest Methylen verstanden und für den Fall das n die ganze Zahl Null bedeutet, hat der Rest die Bedeutung einer kovalenten Bindung.

Unter dem Begriff „-(C_1-C_4)-Alkylen" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen (-CH_2-), Ethylen (-CH_2-CH_2-), Propylen (-CH_2-CH_2-CH_2-), Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen.

Unter dem Begriff „-$(CH_2)_n$-, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet" werden Reste wie Methylen, Ethylen oder Propylen verstanden. Für den Fall das n die ganze Zahl Null bedeutet, hat der Rest die Bedeutung einer kovalenten Bindung.

Unter dem Begriff „(C_3-C_{12})-Cycloalkyl" werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 12-gliedrige Mono-, Bi- oder Tricyclen oder überbrücken Cyclen wie den Monocyclen Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten, die sich von den Bicyclen Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden, Decahydro-naphthalen, Decahydro-azulen, Decahydro-benzocycloheptan oder Dodecahydro-heptalen, oder von Tricyclen wie Adamantan herleiten oder von den überbrücken Cyclen wie Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Spiro[3.5]nonan, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan oder Octahydro-4,7-methan-inden herleiten.

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

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

Unter dem Begriff „-(C_6-C_{14})-Aryl" werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C_6-C_{14})-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „4- bis 15-gliedriger Het-Ring" oder „Het" werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxol, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl,

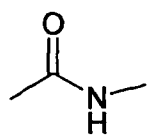
Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.

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

Unter dem Begriff „Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor oder Brom.

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

Unter dem Begriff „Peptid-Bindung" werden Strukturen wie



verstanden.

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

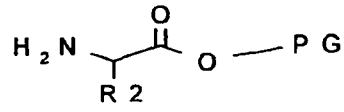
Unter dem Begriff „-(C_1-C_3)-Fluoralkyl" wird ein partiell oder vollständig fluorierter Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CHF-CF_3, -CHF-CHF_2, -CHF-CH_2F, -CH_2-CF_3, -CH_2-CHF_2, -CH_2-CH_2F, -CF_2-CF_3, -CF_2-CHF_2, -CF_2-CH_2F, -CH_2-CHF-CF_3, -CH_2-CHF-CHF_2, -CH_2-CHF-CH_2F, -CH_2-CH_2-CF_3, -CH_2-CH_2-CHF_2, -CH_2-CH_2-CH_2F, -CH_2-CF_2-CF_3, -CH_2-CF_2-CHF_2, -CH_2-CF_2-CH_2F, -CHF-CHF-CF_3, -CHF-CHF-CHF_2, -CHF-CHF-CH_2F, -CHF-CH_2-CF_3, -CHF-CH_2-CHF_2, -CHF-CH_2-CH_2F, -CHF-CF_2-CF_3, -CHF-CF_2-CHF_2, -CHF-CF_2-CH_2F, -CF_2-CHF-CF_3, -CF_2-CHF-CHF_2, -CF_2-CHF-CH_2F, -CF_2-CH_2-CF_3, -CF_2-CH_2-CHF_2, -CF_2-CH_2-CH_2F, -CF_2-CF_2-CF_3, -CF_2-CF_2-CHF_2 oder -CF_2-CF_2-CH_2F.

Unter dem Begriff „-SO_2-" wird ein Sulfonyl-Rest verstanden.

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

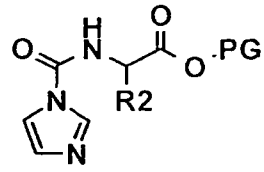
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



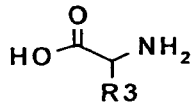
(II)

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



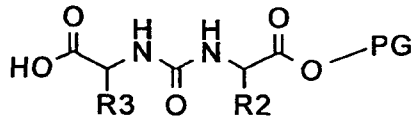
(III)

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



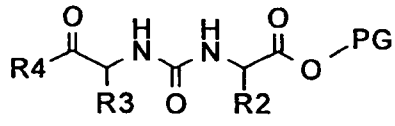
(IV)

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



(V)

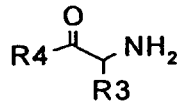
wobei R2, R3 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, anschließend wird die Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel $NH(R6)_2$ wobei R6 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt



(VI)

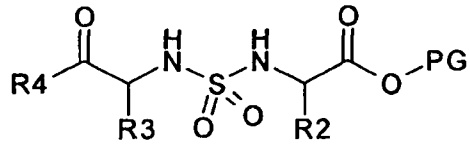
wobei R2, R3, R4 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel II wird mit einer Verbindung der Formel IX,



(IX)

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



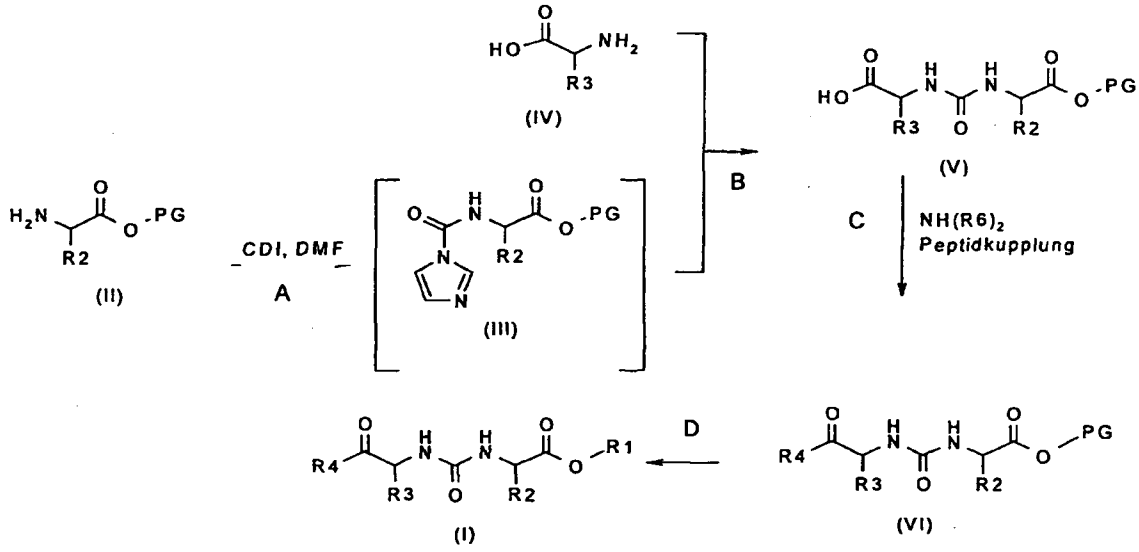
(X)

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

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

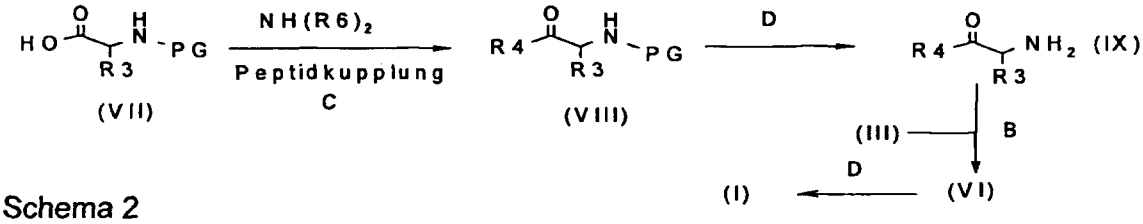
d) die nach den Verfahren a) b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

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



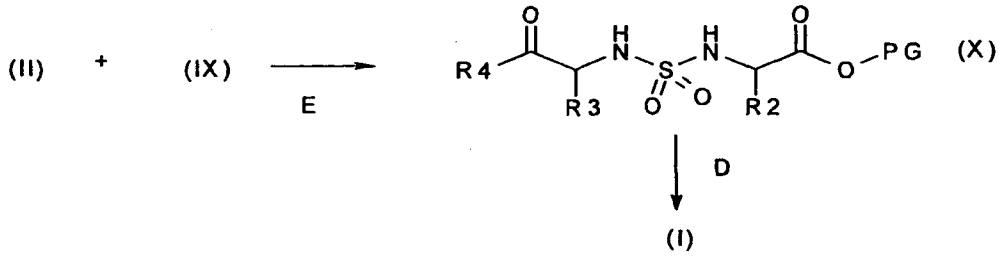
Schema 1

Alternativ hierzu kann die Reihenfolge der Verfahrensschritte auch variiert werden, indem man Verbindungen der Formel (IV) mit $NH(R6)_2$ im Sinne des Verfahrenschrittes C umsetzt und anschließend die Verfahrensschritte B und D durchführt.



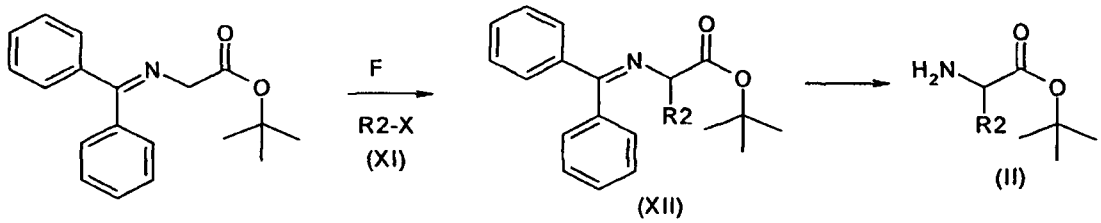
Schema 2

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



Schema 3

Unter den Aminen der Formel $NH(R6)_2$ werden kommerziell erhältliche oder nach literaturbekannten Verfahren hergestellte Amine oder Dipeptidderivate verstanden. Die Verbindungen (II) sind kommerziell erhältlich oder können durch Alkylierung von (Benzhydryliden-amino)-essigsäure-tert-butylester in geeigneten Lösungsmittel wie THF oder DMF unter Einwirkung von Basen wie Lithiumhexa-methyldisilazan, KOH, NaOH, CsOH, K_2CO_3 oder NaH und anschließender Entschützung unter sauren Bedingungen, beispielsweise in verdünnter Salzsäure oder wässriger Citronensäure erhalten werden (Schema 4, vgl. z.B. J. Ezquerra et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34 (52), 8535-8538). Die Verbindungen (XI) sind kommerziell erhältlich oder literaturbekannt, wobei X eine geeignete Abgangsgruppe wie Brom, Iod, Chlor, Tosylat oder Mesylat darstellt.



Schema 4

Eine nach Schema 1oder 3 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, kann durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren aufgetrennt werden (Verfahren b), oder

die nach Schema 1 oder 3 hergestellte Verbindung der Formel I kann entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt werden (Verfahren d).

Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L-und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D-und L-Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an

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

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

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.
Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-

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

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe, Sekundär-Prevention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung von TAFIa behandelbar sind. So eignen sich TAFIa Inhibitoren sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. TAFIa Inhibitoren können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.
Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, der Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen. Weiterhin können TAFIa Inhibitoren eingesetzt werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie z. B. bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. TAFIa Inhibitoren können eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen zu reduzieren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beispiele

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

Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Methode A: = Methode Säule: YMC Jsphere H80 20x2 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN : H_2O + 0,05% Trifluoressigsäure (TFA), Gradient: 4:96 (0 min.) nach 95:5 (2,0 min.) nach 95:5 (2,4 min) nach 4:96 (2,45 min) Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30 °C.

Methode B: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN + 0,05% TFA : H_2O + 0,05% TFA, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (2,5 min.) nach 95:5 (3,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode C: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN + 0,08% Ameisensäure : H_2O + 0,1% Ameisensäure, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (2,5 min.) nach 95:5 (3,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode D: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN + 0,05% TFA : H_2O + 0,05% TFA, Gradient: 5:95 (0-0.5 min.) nach 95:5 (3,5 min.) nach 95:5 (4,0 min), Fluss: 1,3 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode E: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN + 0,05% TFA : H_2O + 0,05% TFA, Gradient: 2:98 (0-1.0 min.) nach 95:5 (5.0 min.) nach 95:5 (6,2 min), Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30°C.

Methode F: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH_3CN + 0,05% TFA : H_2O + 0,05% TFA, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (3,4 min.) nach 95:5 (4,4 min), Fluss: 1,0 mL/min., Temperatur: 30°C.

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

LiChrospher 100 RP-18e 5µm, mobile Phase A: H_2O + 0,1% TFA, Phase B: 80% Acetonitril + 0,1% TFA, Fluss 25 ml/ min., 0-7 min. 100% A , 7-22 min. auf 100% B, 22-30 min. 100% B, 30-33 min. auf 100% A, 33-35 min. 100% A.
Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer.

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

Beispiel 1a)
(R)-1-(3-Methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester
Eine Lösung von N-Boc-D-Phenylalanin (2,653g, 10mmol) in Tetrahydrofuran (THF) (80mL) wurde sukzessive mit 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat (1,685g, 11mmol) und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 2,270 g, 11 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Isoamylamin (1,162mL, 10mmol) zugesetzt und bei RT weitergerührt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde abfiltriert, das Filtrat eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen, erneut filtriert, sukzessive mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und 1N HCl gewaschen, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt.
LC/MS-Daten: R_t(min) 1,568; berechnet (ber.): $[M+H]^+$ = 335.47 gefunden (gef.): 235.15 (- tert-Butyloxycarbonyl während der Messung) (Methode A)

Beispiel 1b)
(R)-2-Amino-N-(3-methyl-butyl)-3-phenyl-propionamid
Eine Lösung des Rohprodukts aus Beispiel 1a) (2,710g, 8,103mmol) in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (TFA) (60mL, 1:1 v/v) wurde 30min bei RT gerührt. Die Lösung wurde eingeengt, in Ethylacetat aufgenommen und mit 1N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Kaliumhydroxyd schwach alkalisch gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt.
LC/MS-Daten: R_t(min) 0,978; ber.: $[M+H]^+$ = 235.35 gef.: 235.15 (Methode A)

Beispiel 1c)

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

Zu einer Lösung von 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,955g, 5,889mmol) in Dimethylformamid (DMF) (21mL) wurde das Rohprodukt aus Beispiel 1b) (1,380g, 5,889mmol) gegeben und 1h bei RT gerührt. Anschließend wurden Triethylamin (1,633mL, 11,780mmol) und (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Hydrochlorid (1,996g, 5,889mmol) hinzugegeben und über Nacht bei RT stehen gelassen. Die Lösung wurde eingeengt, zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde über präparative HPLC gereinigt.

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

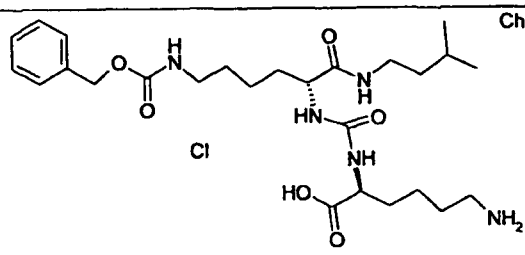
Beispiel 1d)

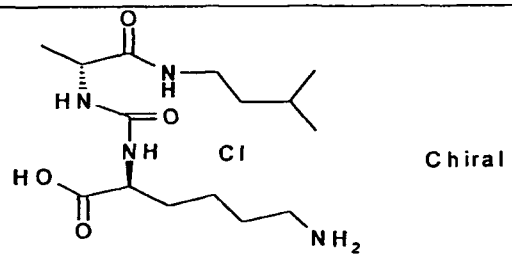
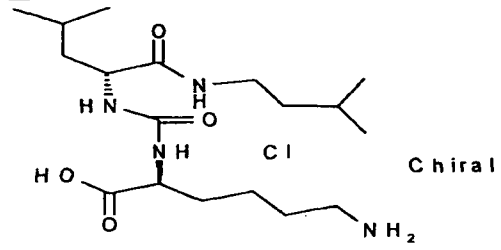
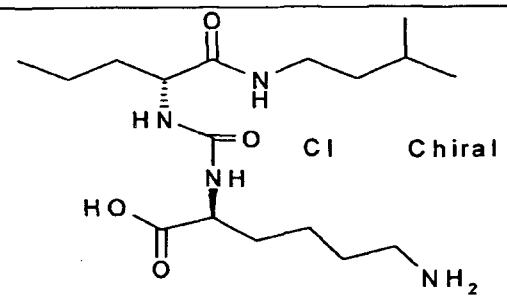
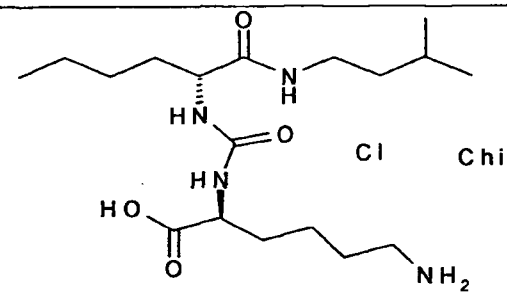
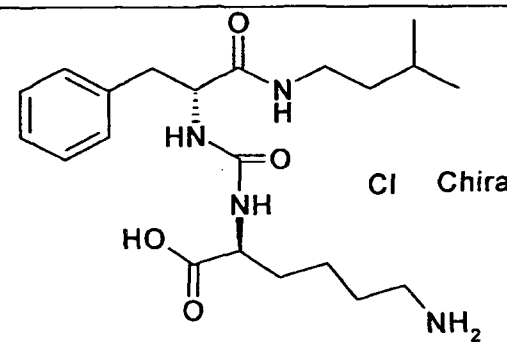
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure Hydrochlorid

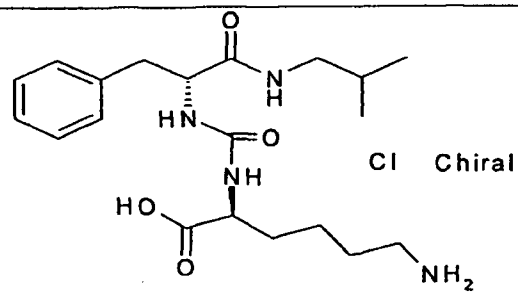
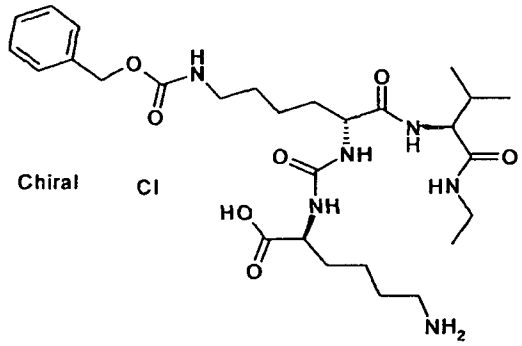
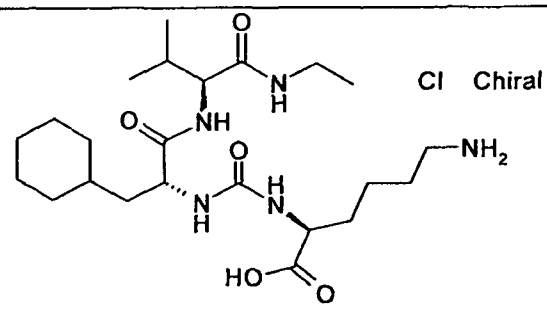
Das Produkt aus Beispiel 1c) (0,500g, 0,889mmol) wurde in Dichlormethan/TFA (10mL,1:1, v/v) gelöst und bei RT für 2 h gerührt. Die Lösung wurde eingeengt und über präparative HPLC gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden mit 2N HCl versetzt, eingeengt und gefriergetrocknet.

LC/MS-Daten: R_t(min) 0.971; ber.: $[M+H]^+$ = 407.54 gef.: 407.30 (Methode A)

Die folgenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt:

Beispiel	Formel	LC/MS Methode	R_t	$[M+H]^+$ ber.	$[M+H]^+$ gef.
2	 Chiral	A	1,067 min	522,66	522,35

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

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

Beispiel 11

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

Beispiel 11a)

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

Eine Lösung von (R)-N-Boc-2-Amino-3-cyclohexyl-propansäure (3,0 g, 11,1 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 wurde mit 5 ml TFA versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach vollständiger Entschützung wurde das CH_2Cl_2 abgedampft, der verbleibende Feststoff mit 50 ml H_2O versetzt und lyophilisiert. Ausb.: 2,84 g (90%) farbloser Feststoff des (R)-2-Amino-3-cyclohexyl-Propansäure Trifluoracetates.

Beispiel 11b)

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

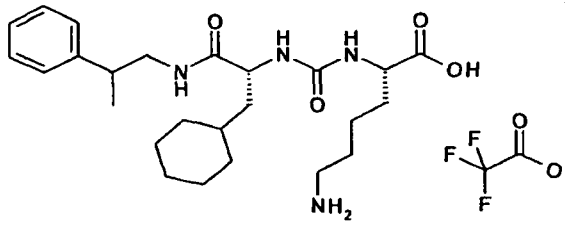
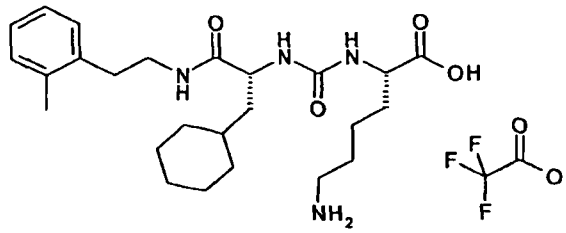
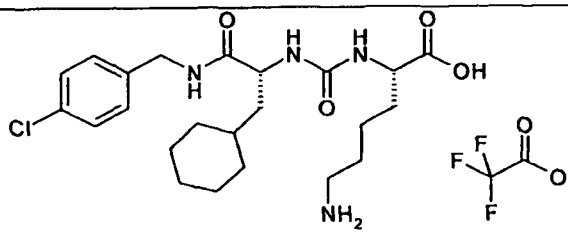
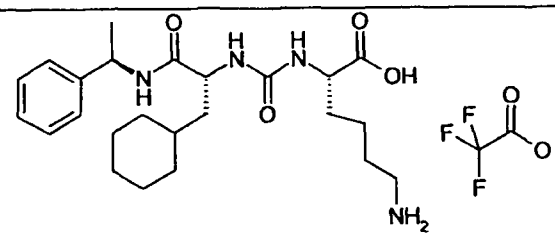
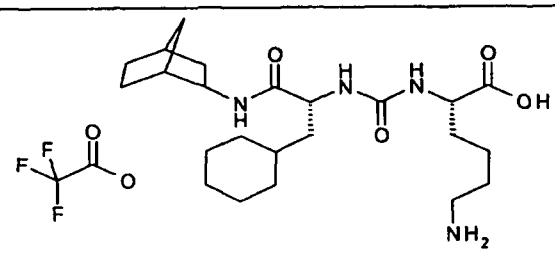
Kommerzielles (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure tert-butyl ester hydrochlorid (1,95 g, 5,75 mmol) wurde in 30 ml DMF mit NEt_3 (0,8 ml, 5,754 mmol) und 1,1'-Carbonyl-diimidazol (0,933 g, 5,754 mmol) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden (R)-2-Amino-3-cyclohexyl-Propansäure Trifluoracetat (1,64 g, 5,754 mmol) und NEt_3 (1,6 ml, 11,5 mmol) zugesetzt und das Gemisch auf 80°C bis zum vollständigen Umsatz des intermediär gebildeten Imidazolides erhitzt. Das Produkt wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel (CH_2Cl_2/MeOH-Gradient) gereinigt. Ausb.: 2,1 g (73%) des (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexansäure-tert-butylesters.

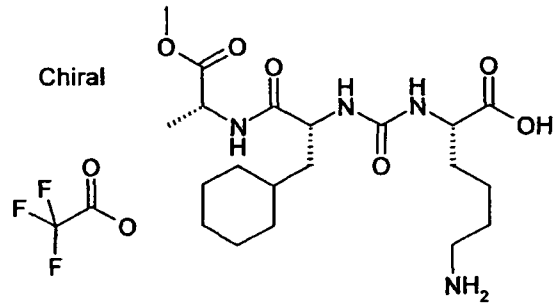
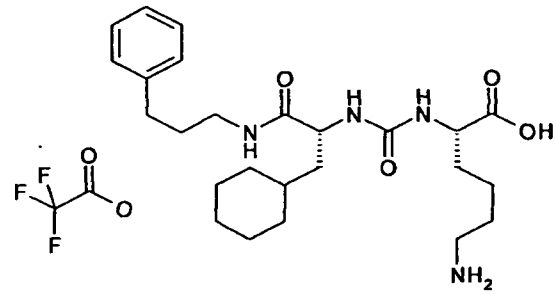
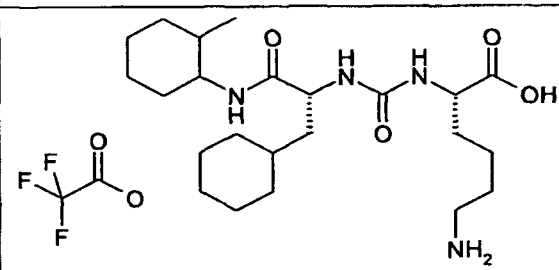
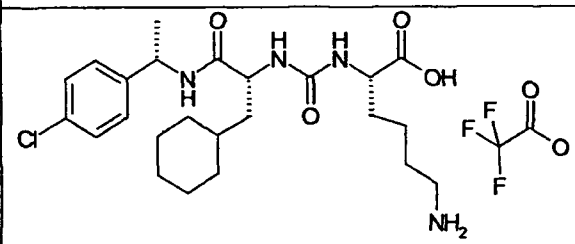
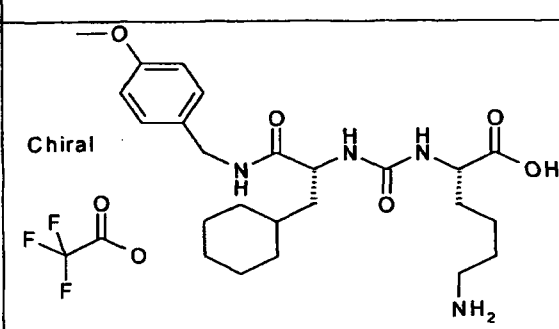
Beispiel 11c)

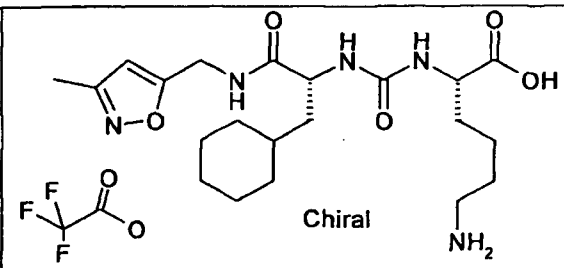
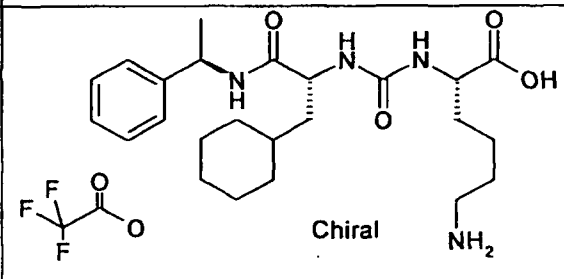
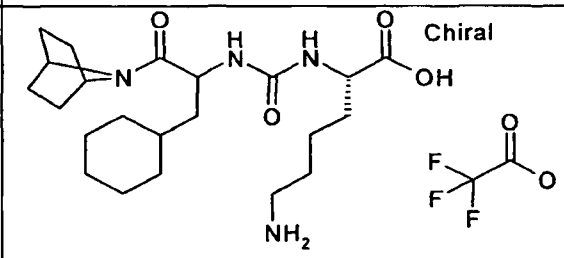
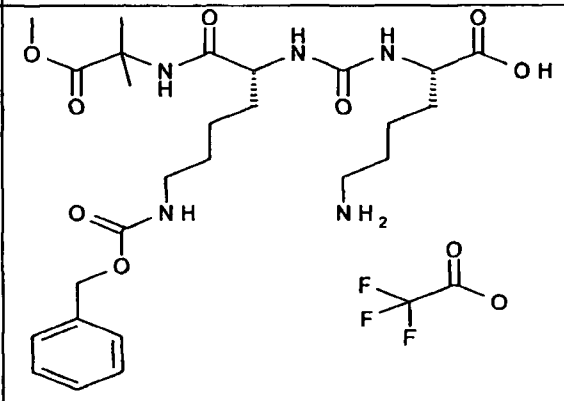
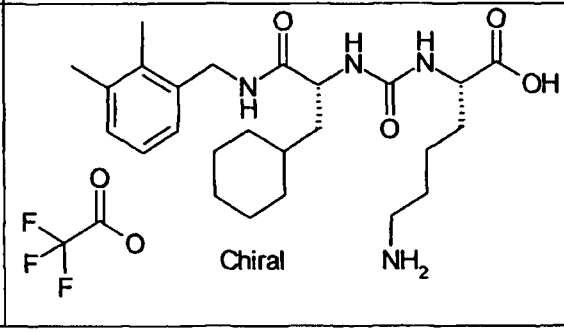
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetat

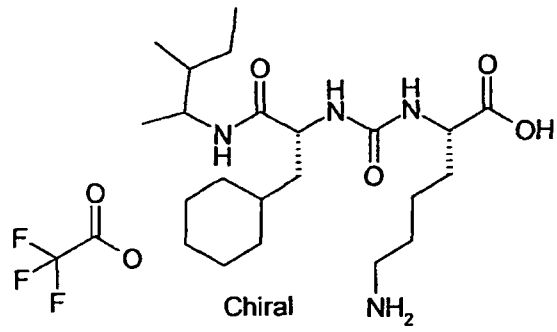
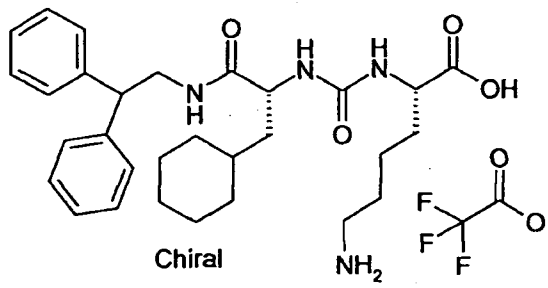
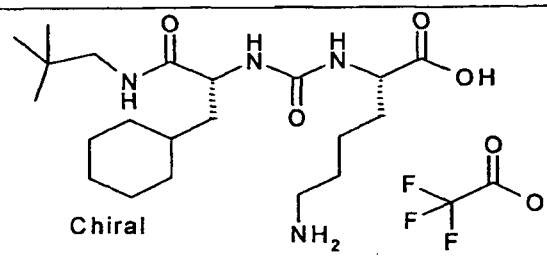
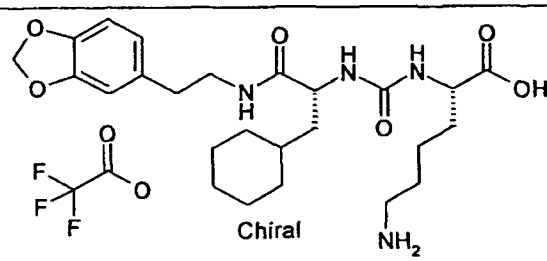
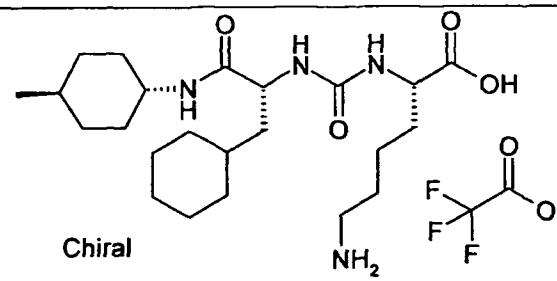
Eine Lösung von (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexansäure-tert-butyl ester (80 mg, 0,16 mmol) und 2,4-Difluorbenzyl-amin (22,9 mg, 0,16 mmol) in 3 ml CH_2Cl_2 und 1 ml DMF wurde in der angegebenen Reihenfolge mit N-Methylmorpholin (53 µl, 0,48 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (28 mg, 0,208 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (36,8 mg, 0,192 mmol) versetzt und bei RT etwa 14 h gerührt. Extrahieren mit CH_2Cl_2/H_2O, Trocknen der organischen Phase mit $MgSO_4$ und Eindampfen ergab (S)-6-tert-Butoxycarbonylamino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure-tert-butylester als Rohprodukt. Das gesamte Rohprodukt wurde in 4 ml CH_2Cl_2 gelöst, mit 1 ml TFA versetzt, nach 4h mit weiteren 0,5 ml TFA versetzt, und etwa 10 h bei RT entschützt. Die Reinigung des entschützten Rohproduktes über präp. HPLC ergab 25 mg (27%) des (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetats.

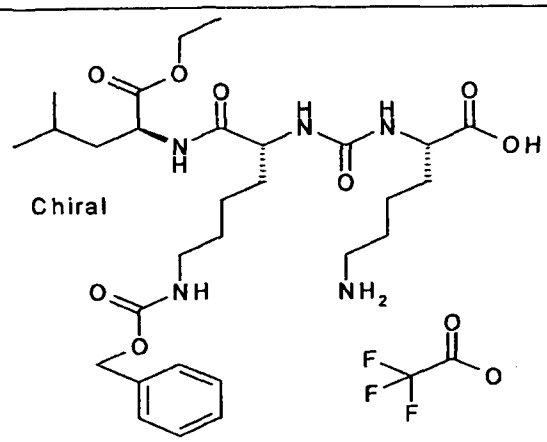
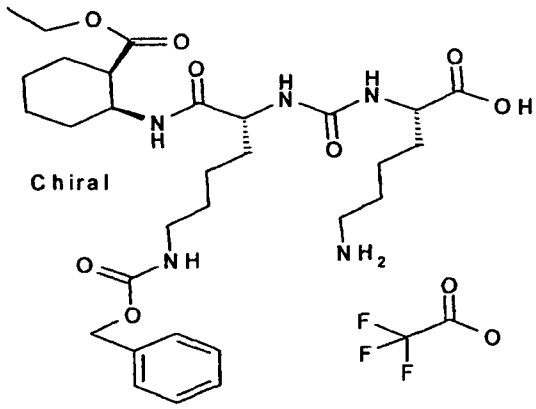
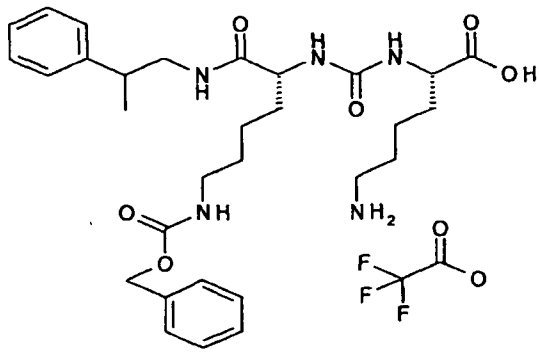
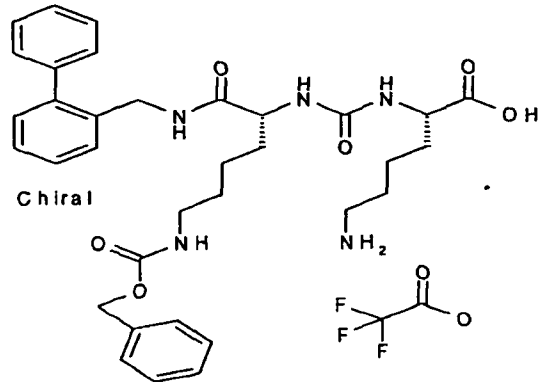
Die folgenden Beispiele wurden analog zu Beispiel 11 hergestellt:

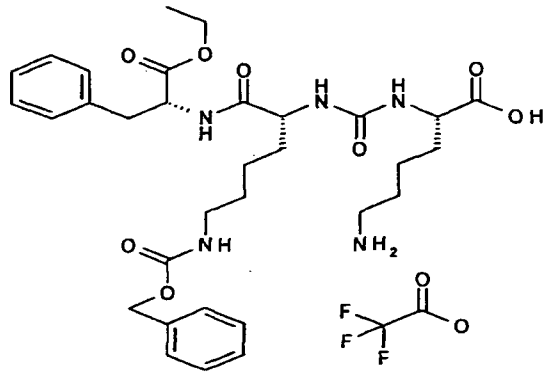
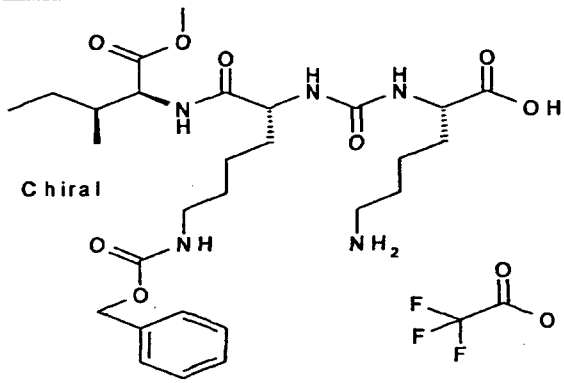
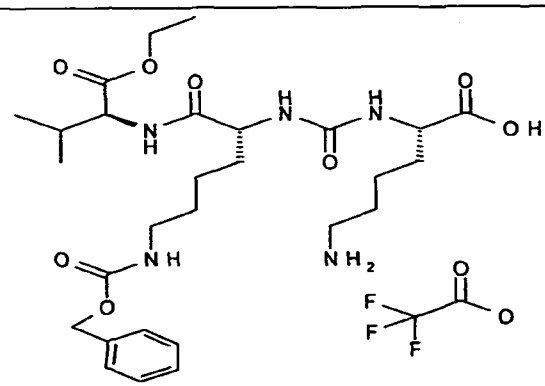
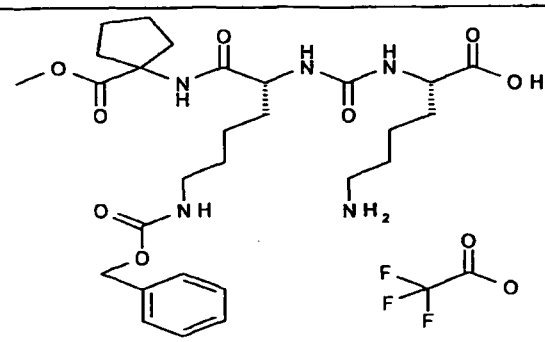
Beispiel	Formel	LC/MS Methode	R_t	$[M+H]^+$ ber.	$[M+H]^+$ gef.
12		B	1,33 min	461,31	461,28
13		B	1,33 min	461,31	461,29
14		B	1,50 min	467,24	467,43
15		B	1,33 min	447,29	447,25
16		B	1,33 min	437,31	437,27

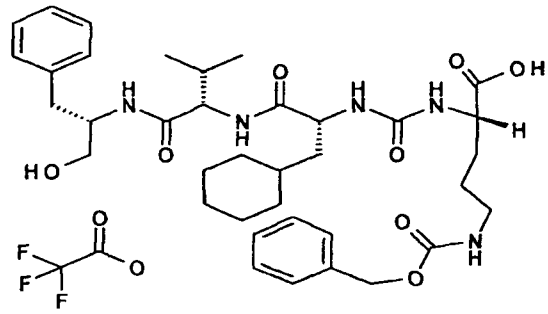
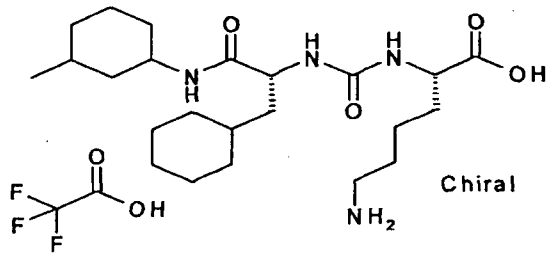
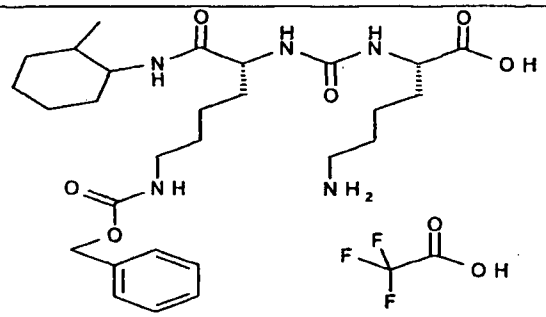
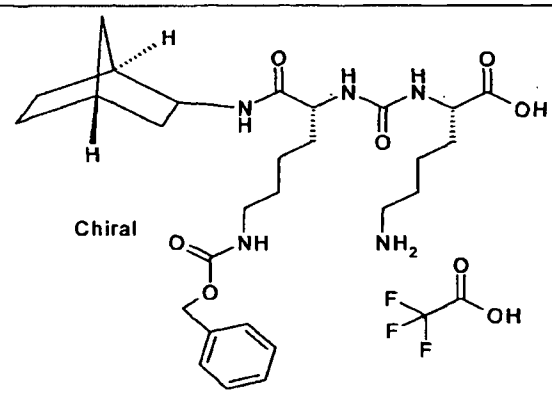
17		1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): 13,0-12,0 (br., 1H), 8,38 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,80-1,05 (m, 22H), 0,95-0,78 (m, 2H).			
18		B	1,34 min	461,31	461,29
19		B	1,31 min	439,32	439,31
20		B	1,35 min	481,25	481,23
21		B	1,24 min	463,29	463,28

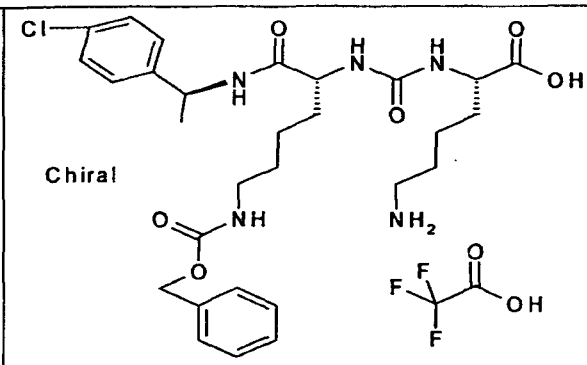
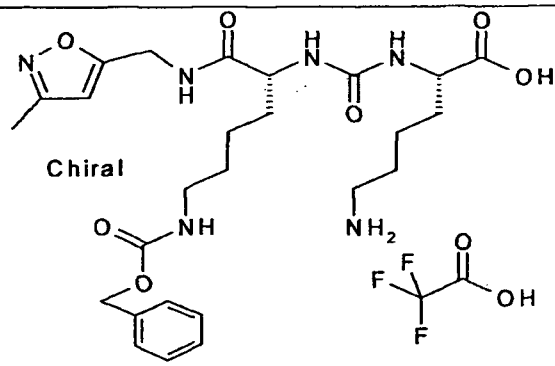
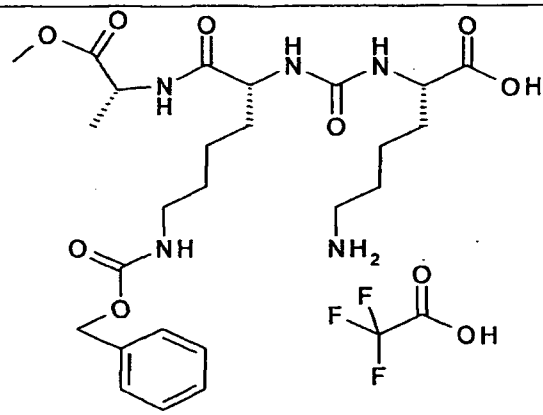
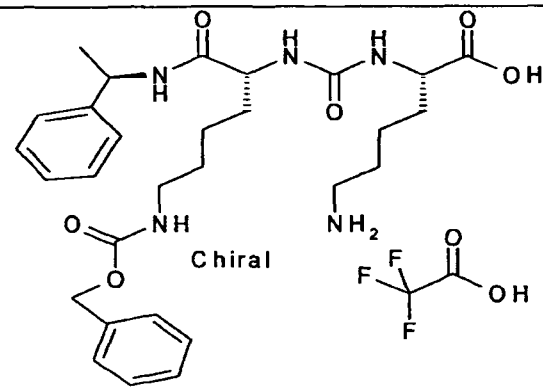
22		B	1,12 min	438,27	438,27
23		B	1,31 min	447,29	447,27
24		B	1,18 min	423,29	423,32
25		B	1,15 min	552,30	552,21
26		B	1,35 min	461,31	461,30

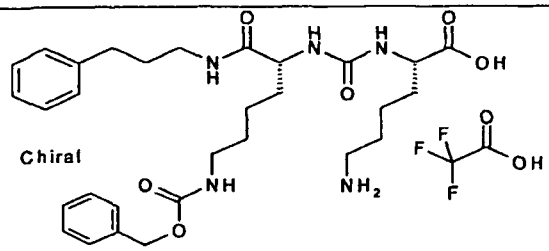
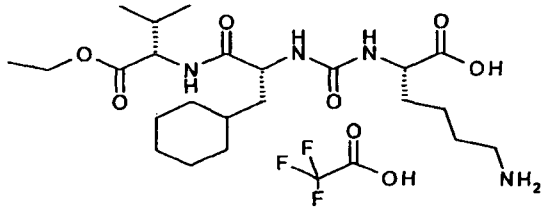
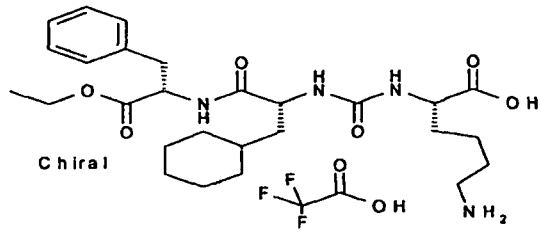
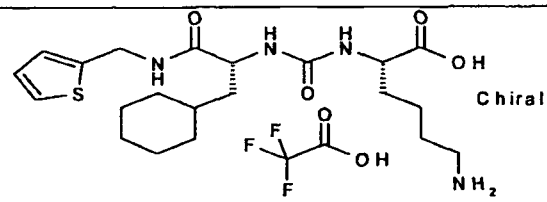
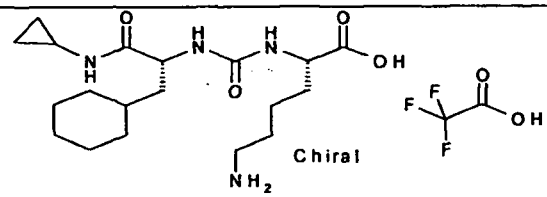
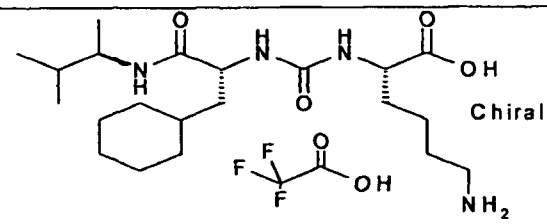
27		B	1,33 min	427,33	427,33
28		B	1,46 min	523,32	523,34
29		B	1,23 min	413,31	413,31
30		B	1,28 min	491,28	491,29
31		B	1,35 min	439,32	439,32

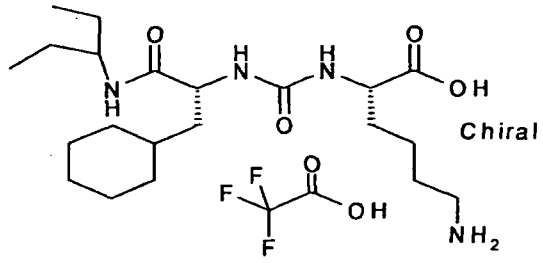
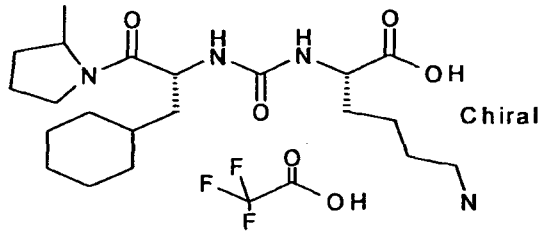
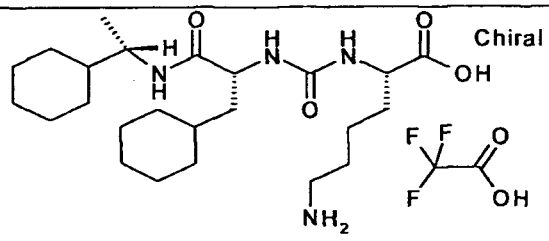
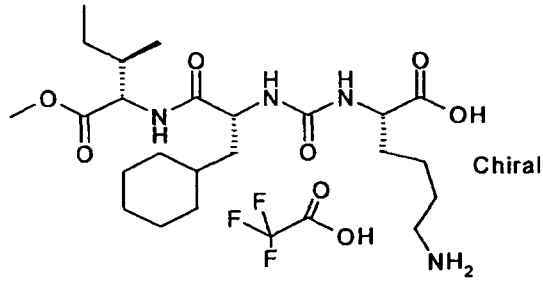
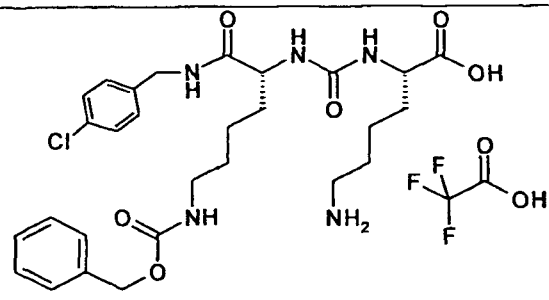
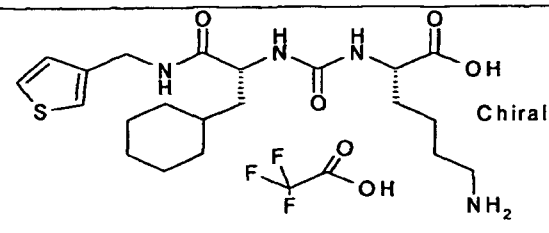
32		B	1,35 min	594,35	594,29
33		B	1,33 min	606,35	606,31
34		B	1,33 min	570,32	570,26
35		B	1,43 min	618,32	618,24

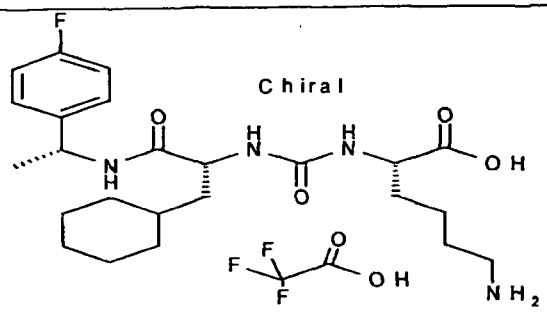
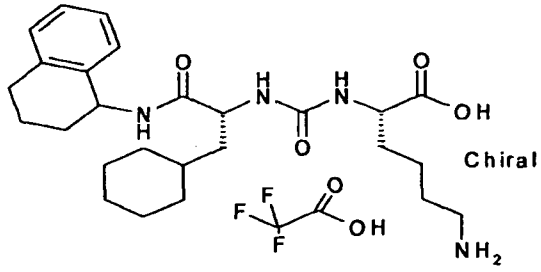
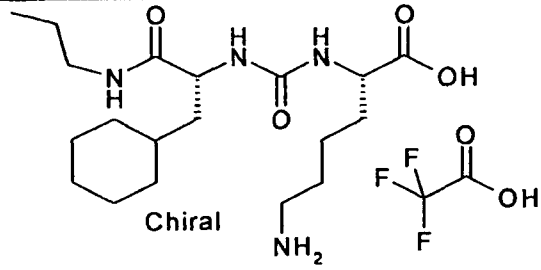
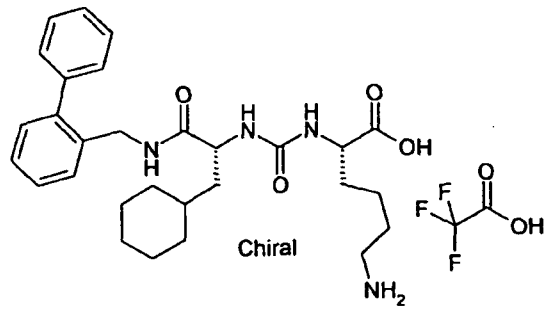
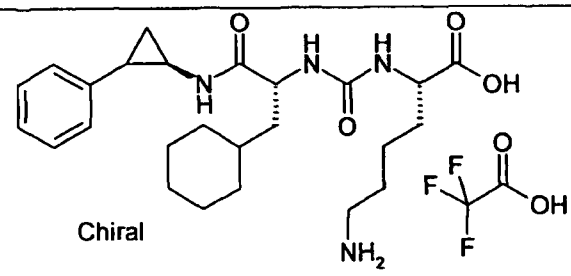
36		B	1,37 min	628,33	628,26
37		B	1,30 min	580,33	580,25
38		B	1,28 min	580,33	580,23
39		B	1,23 min	578,32	578,29

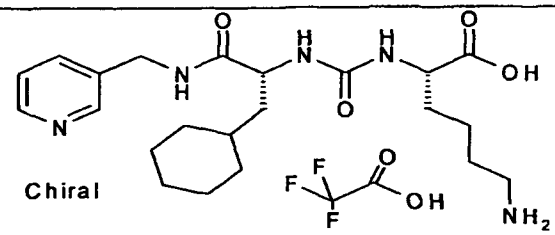
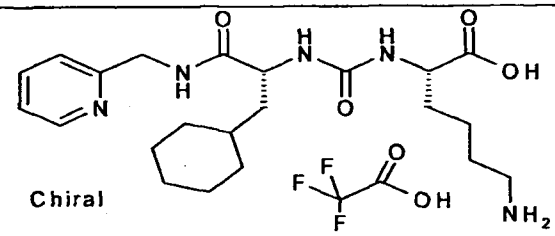
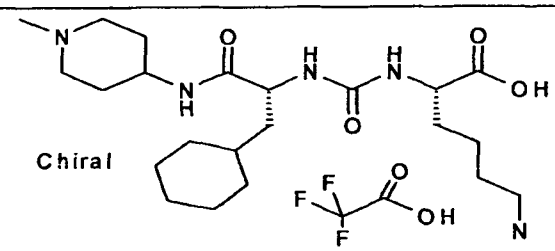
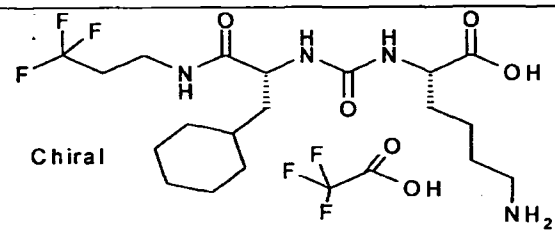
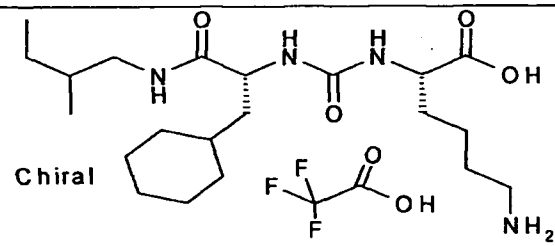
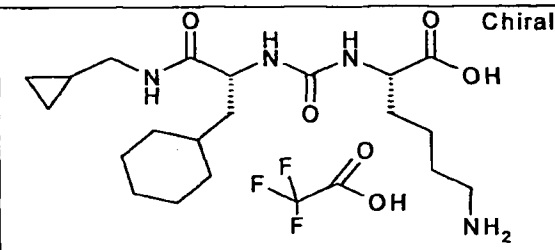
40		B	1,84 min	696,39	696,40
41		B	1,33 min	439,32	439,31
42		B	1,30 min	548,34	548,43
43		C	1,45 min	544,31	544,32 $[M-H]^-$

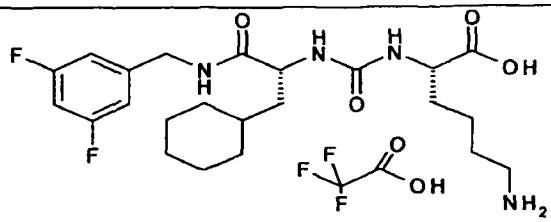
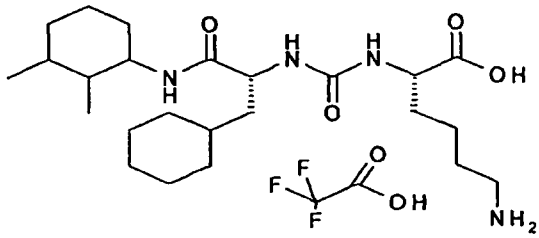
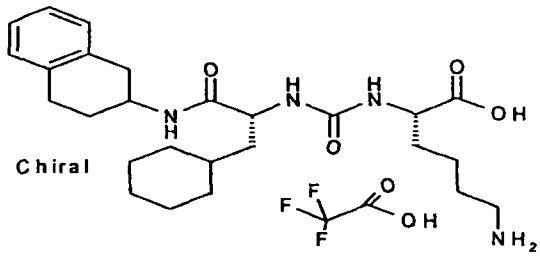
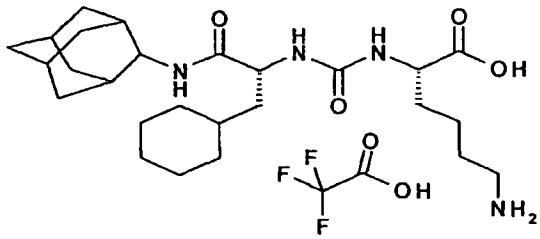
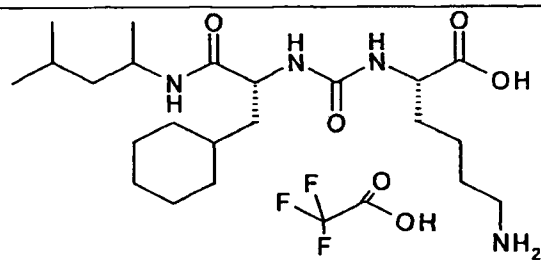
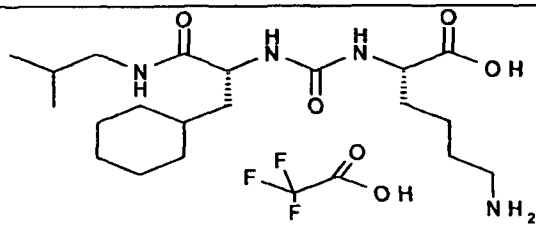
44		B	1,37 min	590,27	590,44
45		B	1,12 min	547,28	547,40
46		B	1,18 min	538,28	538,35
47		B	1,30 min	556,31	556,35

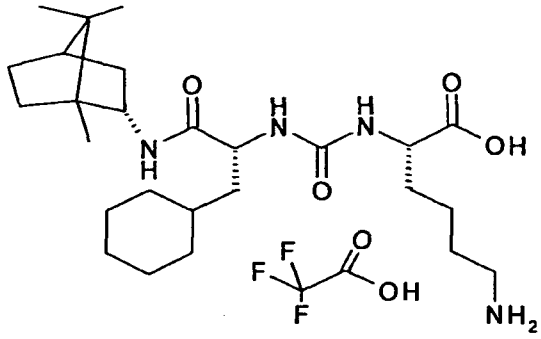
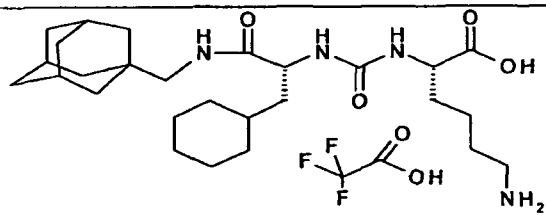
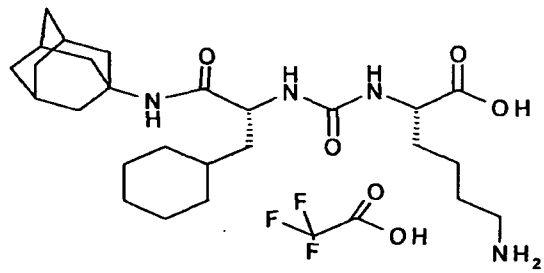
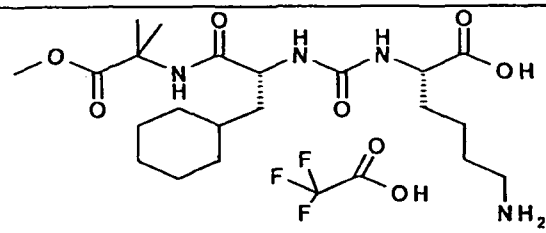
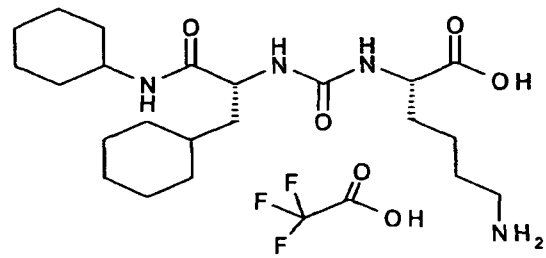
48		B	1,38 min	570,32	570,47
49		B	1,29 min	471,31	471,42
50		B	1,37 min	519,31	519,35
51		B	1,20 min	439,23	439,30
52		B	1,03 min	383,26	383,33
53		B	1,23 min	413,31	413,37

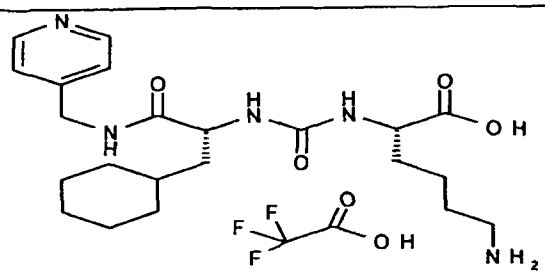
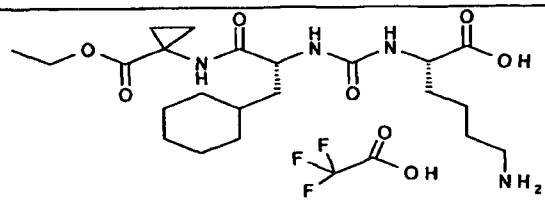
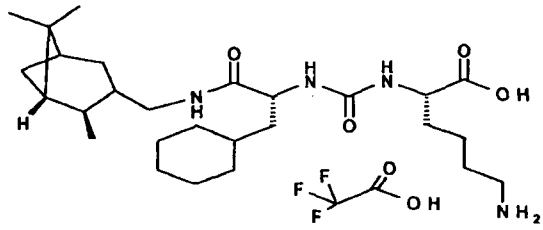
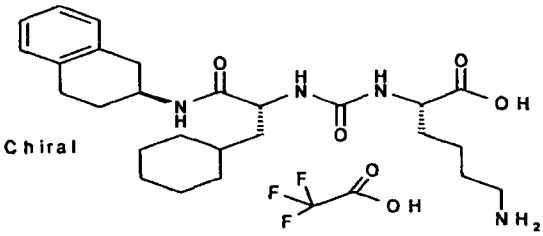
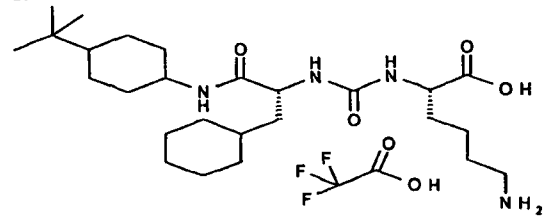
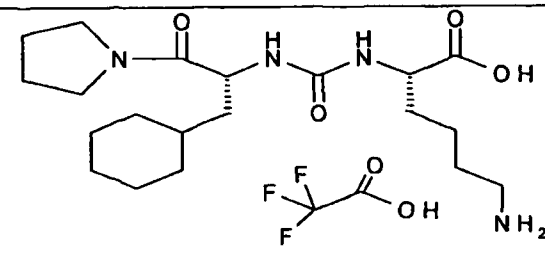
54		B	1,21 min	413,31	413,37
55		B	1,17 min	411,29	411,37
56		B	1,36 min	453,34	453,40
57		B	1,29 min	471,31	471,43
58		B	1,38 min	576,25	576,45
59		B	1,22 min	439,23	439,31

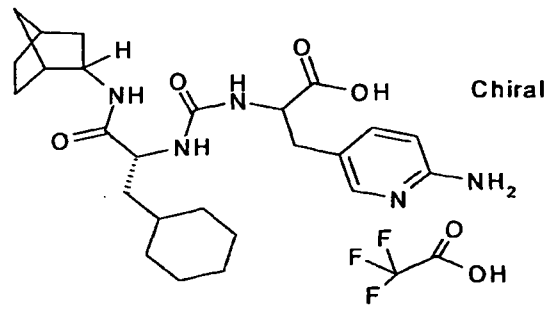
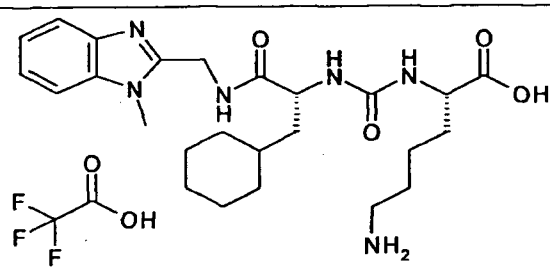
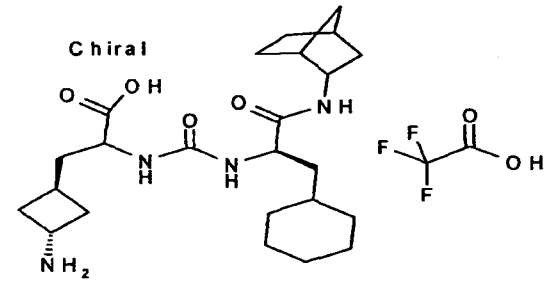
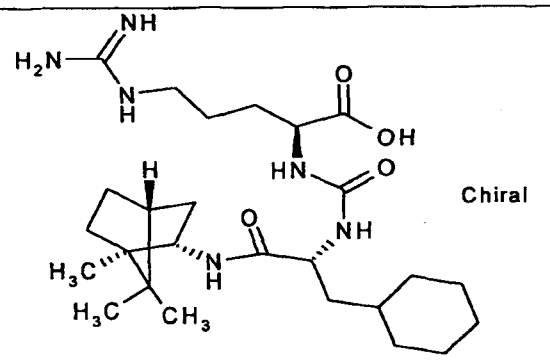
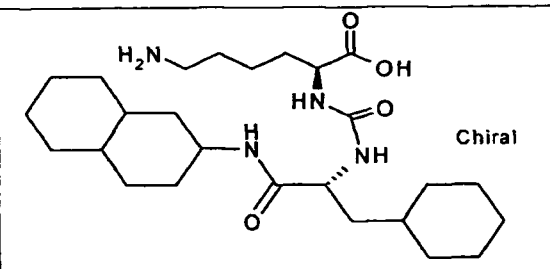
60		B	1,30 min	465,28	465,36
61		B	1,35 min	473,31	473,38
62		B	1,11 min	385,28	385,35
63		B	1,42 min	509,31	509,36
64		B	1,33 min	459,29	459,36

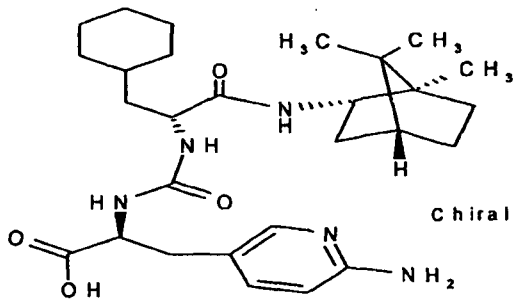
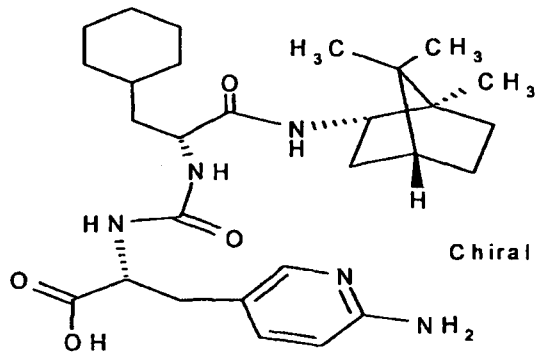
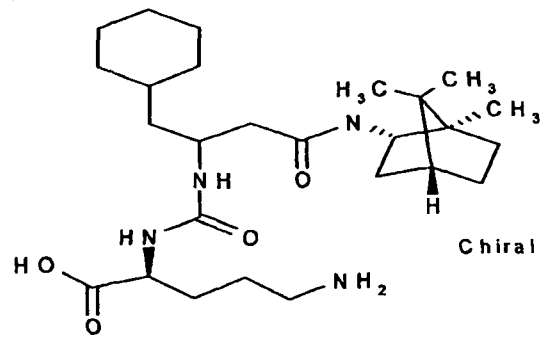
65		B	0,95 min	434,27	434,38
66		B	0,87 min	434,27	434,38
67		B	0,82 min	440,32	440,44
68		B	1,18 min	439,25	439,33
69		B	1,26 min	413,31	413,39
70		B	1,22 min	397,28	397,35

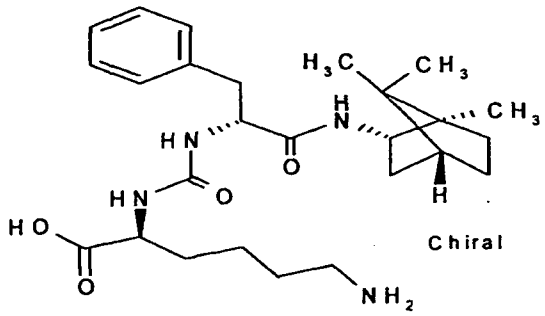
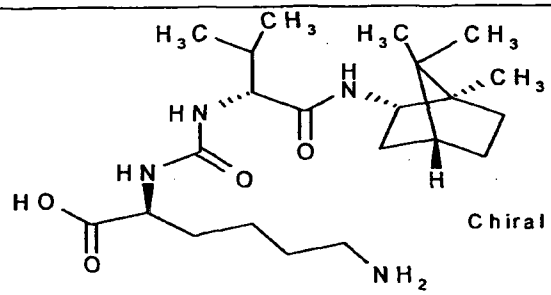
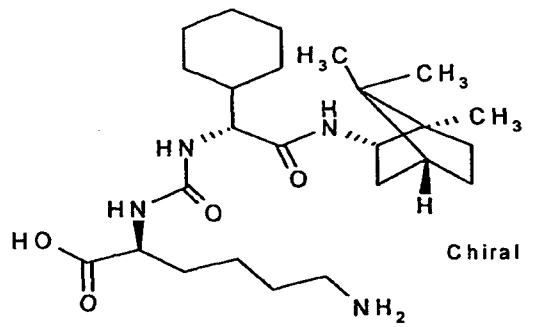
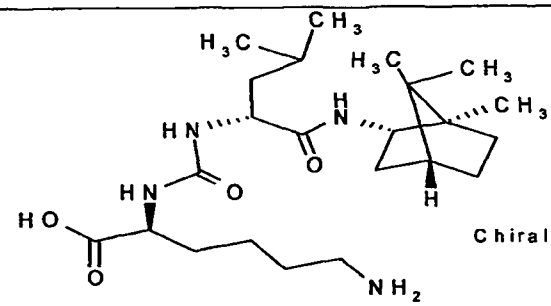
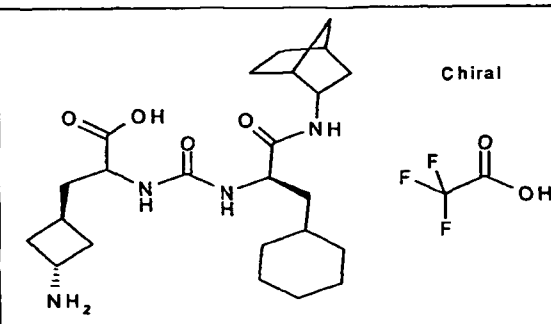
71		B	1,29 min	469,26	469,29
72		C	1,54 - 1,60	451,33	451,35 $[M-H]^-$
73		B	1,38 min	473,31	473,31
74		C	1,58 - 1,72	475,33 $[M-H]^-$	475,32 $[M-H]^-$
75		C	1,46 min	425,31 $[M-H]^-$	425,35 $[M-H]^-$
76		C	1,33 min	397,28 $[M-H]^-$	397,24 $[M-H]^-$

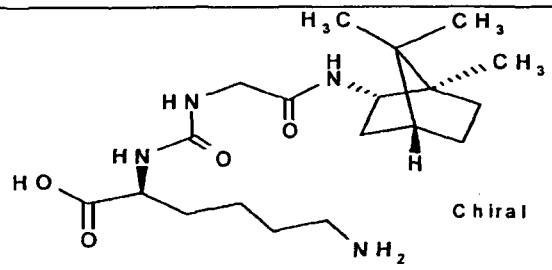
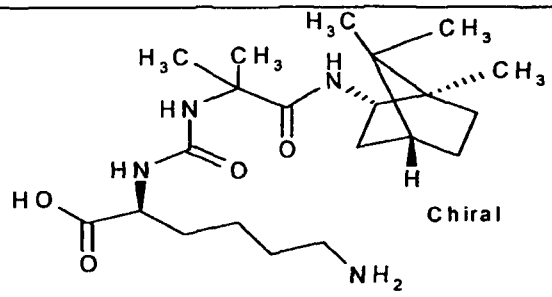
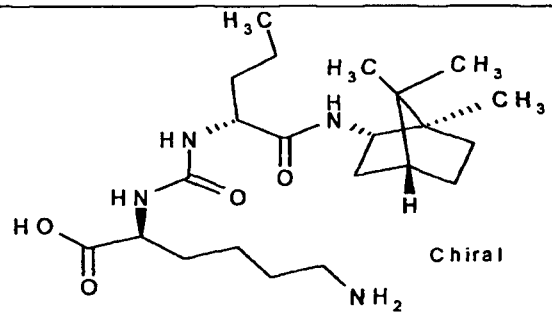
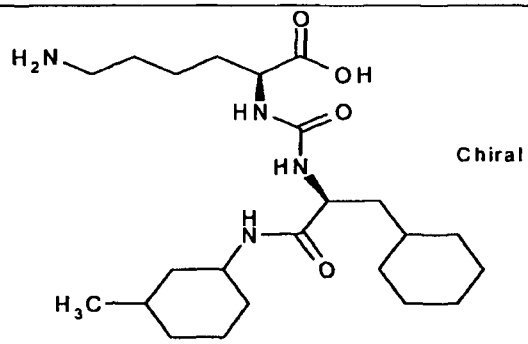
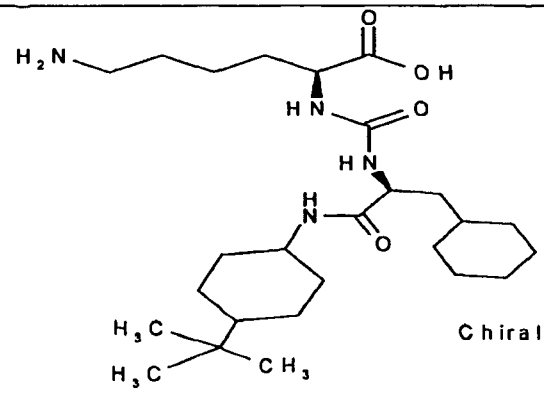
77		C	1,60 min	477,34 $[M-H]^-$	477,36 $[M-H]^-$
		500 MHz - ^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.88 (s, br, 3H), 7.63 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.78-1.46 (m, 22H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79 (s,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

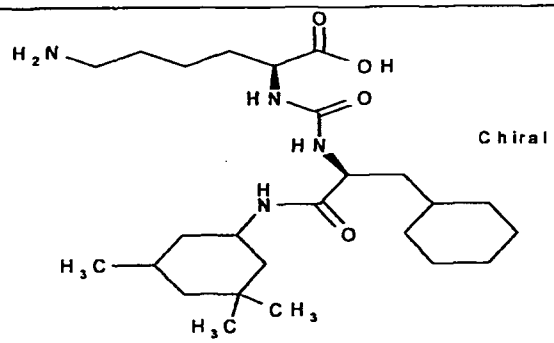
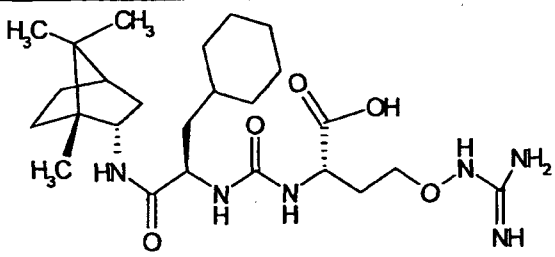
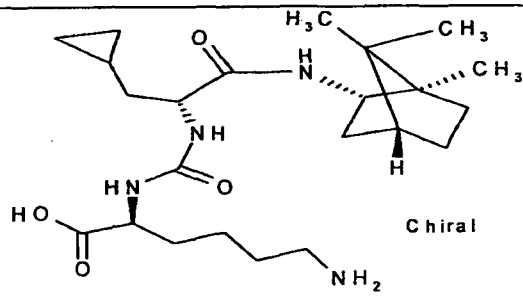
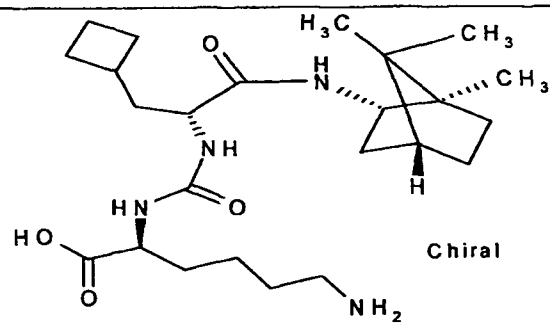
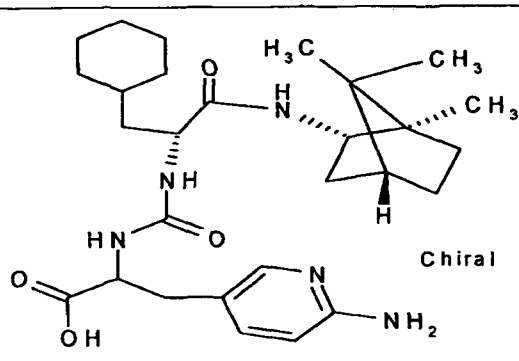
82		B	0,94 min	434,28	434,28
83		C	1,28 min	453,27 $[M-H]^-$	453,33 $[M-H]^-$
84		C	1,72 min	491,36 $[M-H]^-$	491,38 $[M-H]^-$
85	 Chiral	C	1,55 min	471,30 $[M-H]^-$	471,30 $[M-H]^-$
86		C	1,68 min	479,36 $[M-H]^-$	479,47 $[M-H]^-$
87		B	1,15 min	397,28	397,33

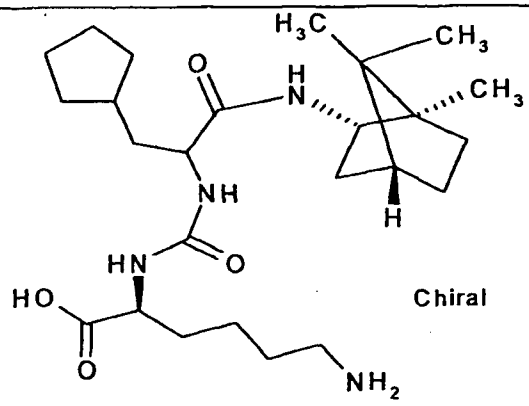
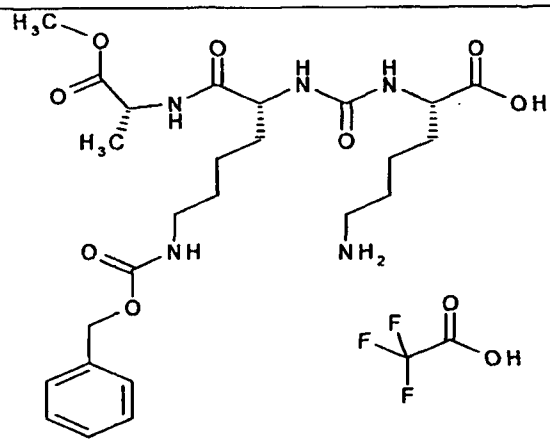
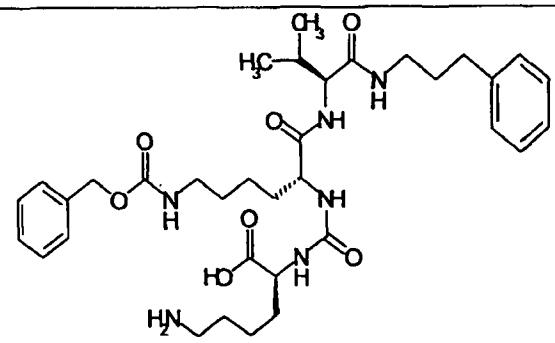
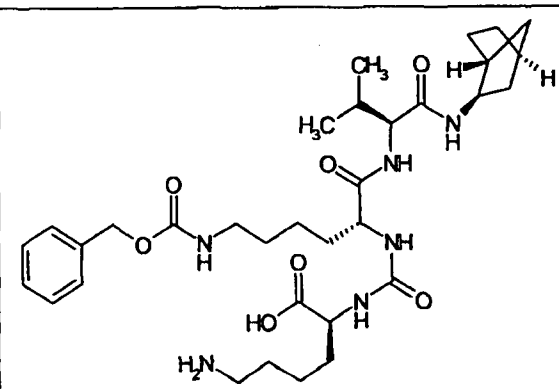
88	 Chiral	B	1,38 min	472,29	472,32
89		B	1,06 min	487,30	487,38
90	 Chiral	C	1,48 min	447,30 $[M-H]^-$	447,40 $[M-H]^-$
91	 Chiral	D	2,13 min	507,37	507,40
92	 Chiral	D	2,16 min	479,36	479,36

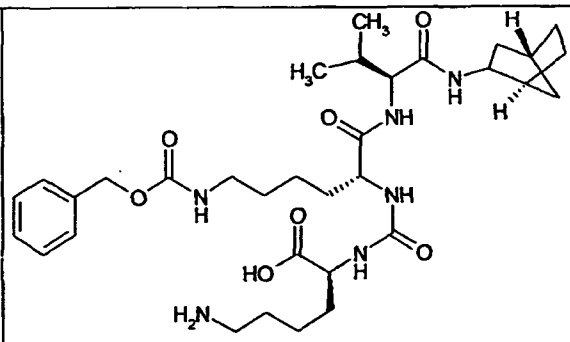
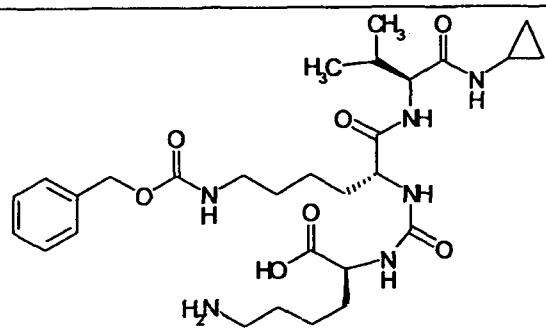
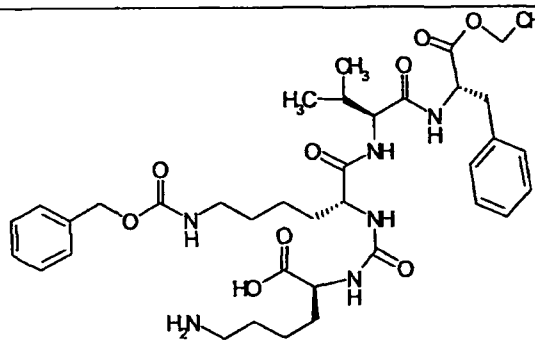
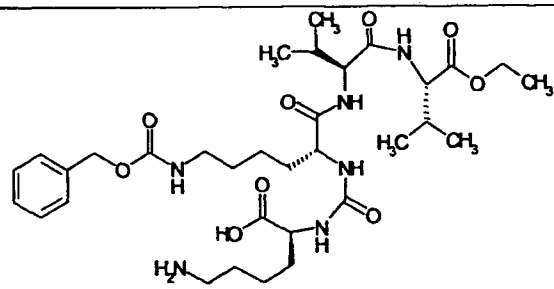
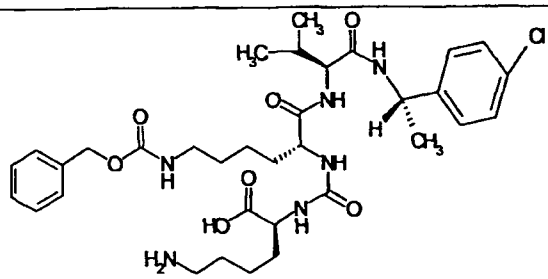
93	 Chiral	A	1,21 min	514,69	514,45
94	 Chiral	A	1,20 min	514,69	514,45
		400 MHz - ^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.93 (s, br, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m,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

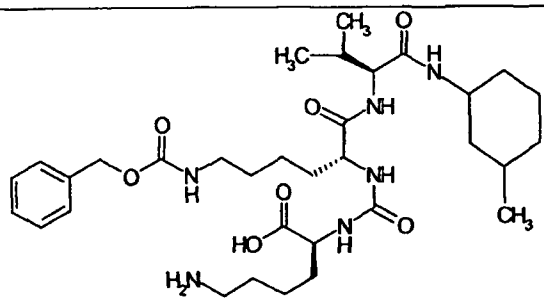
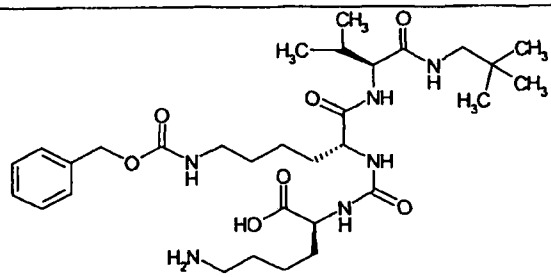
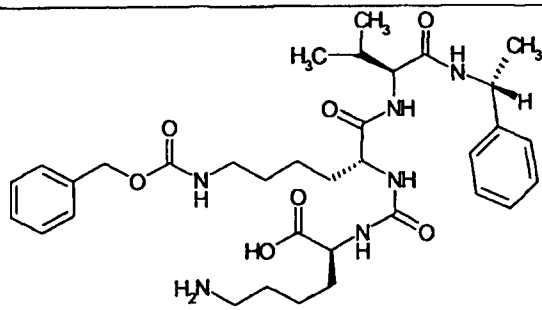
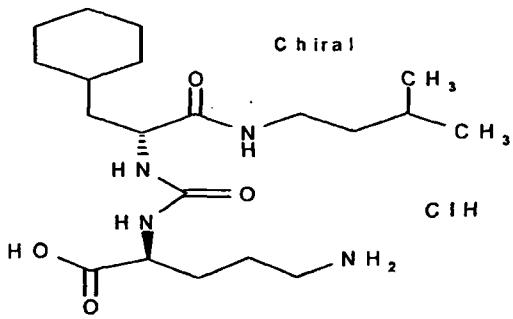
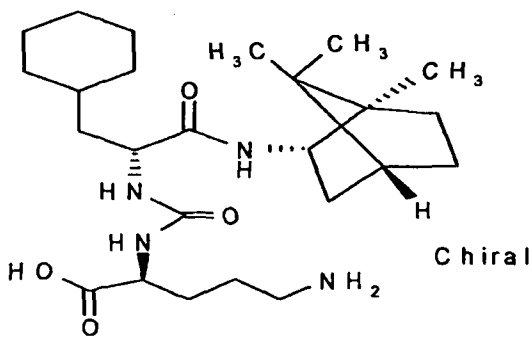
96		A	1,10 min	473,64	473,45
97		A	1,01 min	425,35	425,60
98		A	1,11 min	465,66	465,40
99		A	1,05 min	439,62	439,25
100		C	1,48 min	447,60	447,40

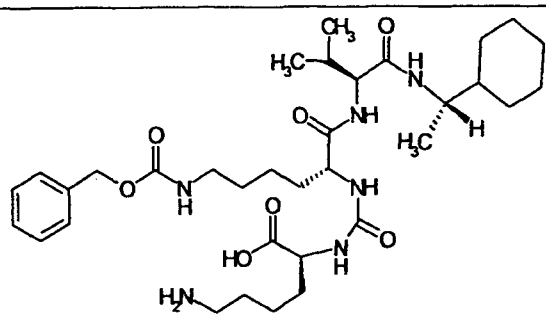
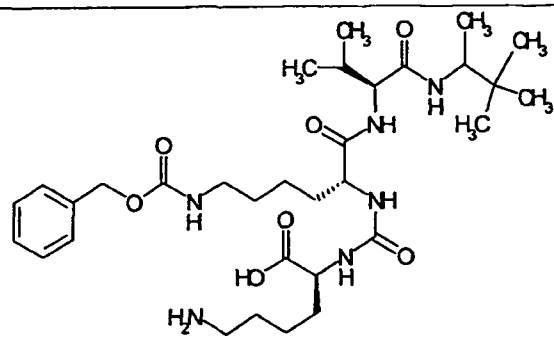
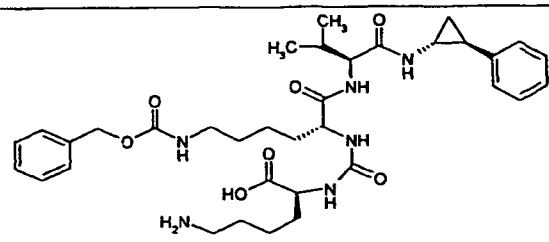
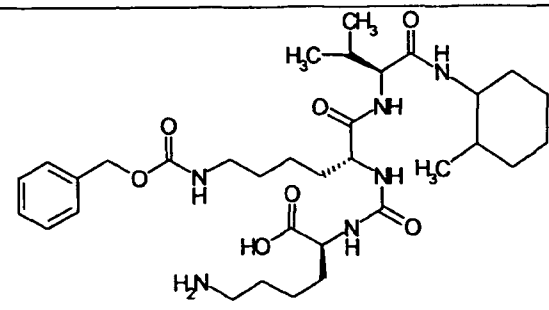
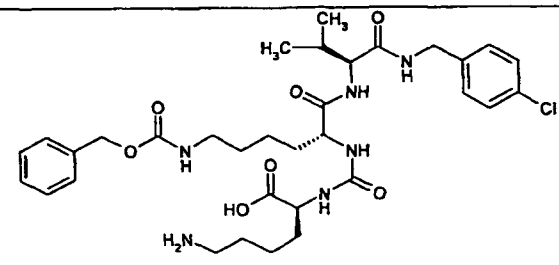
101		A	0,90 min	383,25	383,25
102		A	0,93 min	411,57	411,25
103		A	1,04 min	425,60	425,25
104		B	1,35 min	439,33	439,52
105		B	1,56 min	481,38	481,58

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

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

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

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

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

Beispiel 130:
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure

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

Eine Lösung von kommerziell erhältlicher (R)-6-Benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure (1 g, 2,63 mmol) und kommerziell erhältlichem (S)-2-Amino-3-methyl-butyramid Hydrochlorid (0,40 g, 2,63 mmol) in 12 ml CH_2Cl_2 und 4 ml DMF wurde in dieser Reihenfolge mit N-Methylmorpholin (0,87 ml, 7,9 mmol), 1-Hydroxybenzotriazol (0,46 g, 3,41 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (0,65 g, 3,41 mmol) versetzt und etwa 14 h bei RT gerührt. Flashchromatographie (Gradient Heptan/AcOEt nach CH_2Cl_2/MeOH) ergab 1 g des Produktes (79%).

Beispiel 130b)
[(R)-5-Amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure benzyl ester hydrochlorid

Eine Lösung von [(R)-5-tert-Butoxycarbonylamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbaminsäure benzylester (1 g, 2,09 mmol) in 30 ml CH_2Cl_2 wurde mit 5 ml H_2O und 5 ml konz. HCl/H_2O versetzt und bis zur vollständigen Abspaltung der Boc-Schutzgruppe auf 40 °C erhitzt. Extraktion mit H_2O/ CH_2Cl_2, Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ und Eindampfen ergab 230 mg (27%) des Produktes.

Beispiel 130c)
(S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Trifluoracetat

Kommerziell erhältliches (S)-2-Amino-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Hydrochlorid (89 mg, 0,26 mmol) wurde in 4 ml DMF mit NEt_3 (0,12 ml, 0,53 mmol) und 1,1'-Carbonyl-diimidazol (43 mg, 0,26 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde [(R)-5-Amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-

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

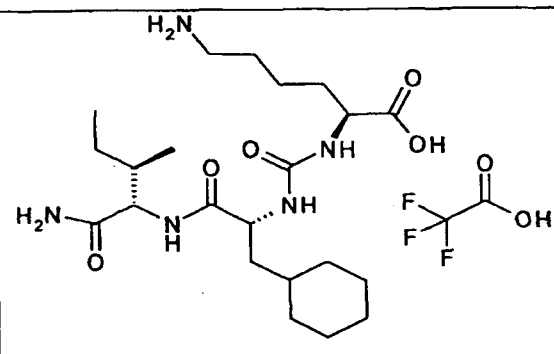
Beispiel 130d)

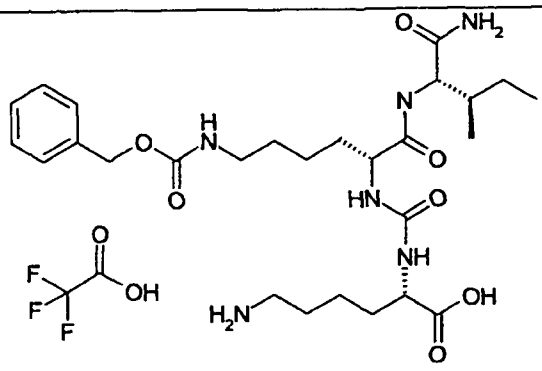
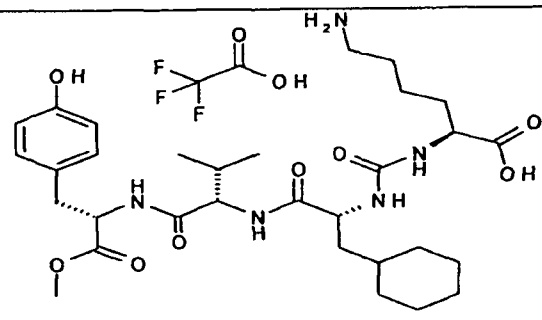
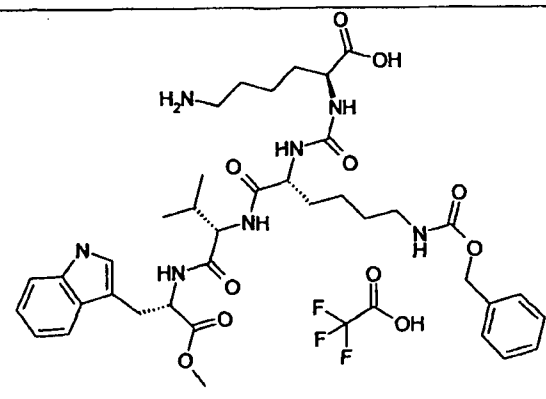
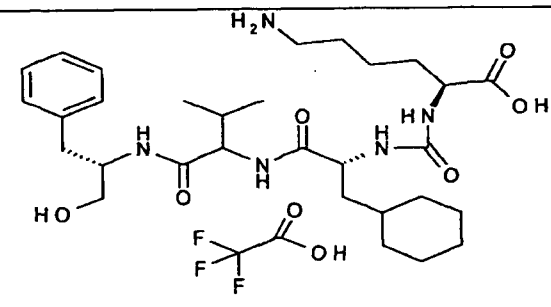
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetat

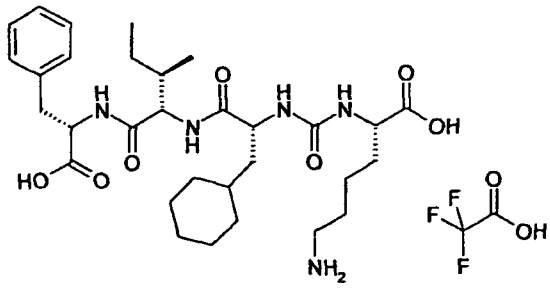
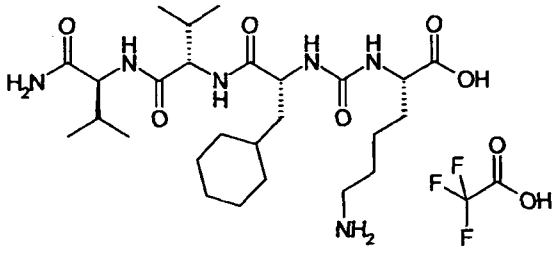
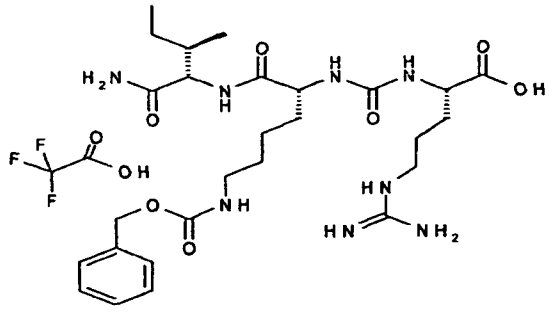
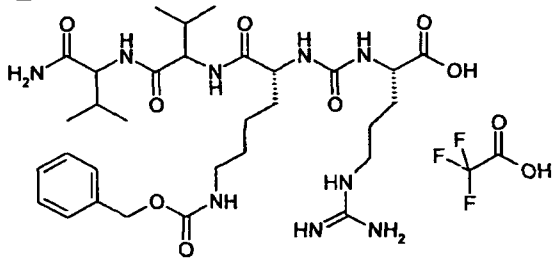
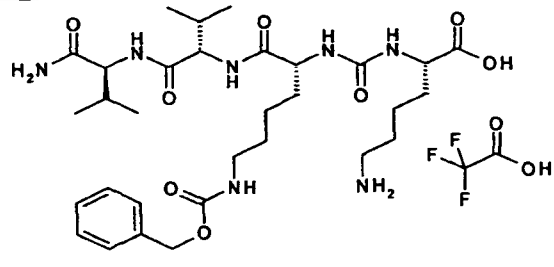
(S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexansäure-tert-butylester Trifluoracetat (37 mg, 0,045 mmol) wurde in 5 ml CH_2Cl_2 und 1 ml TFA gelöst und 14 h bei RT gerührt. Präp. HPLC ergab 21 mg (70%) des (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure Trifluoracetats.

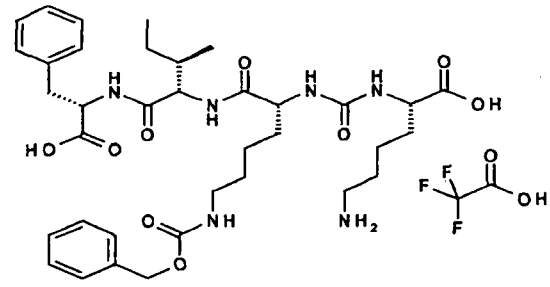
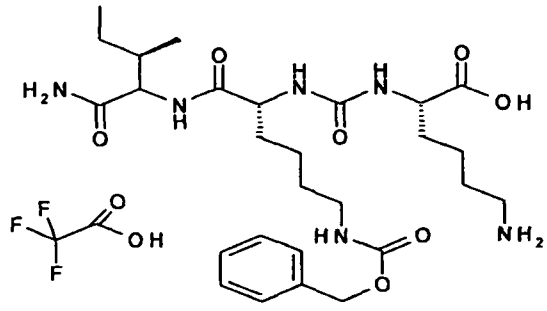
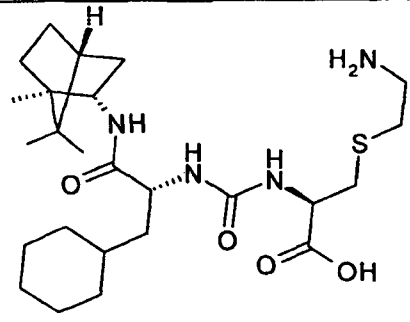
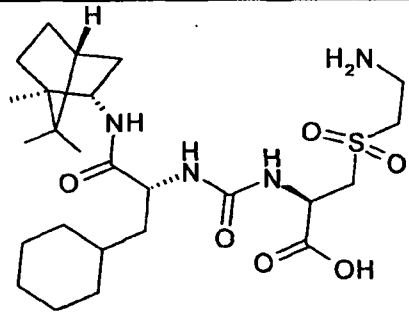
LC/MS: R_t (min) = 1,17 ber.: $[M+H]^+$ = 551,32, gefunden gef.: 551,31 (Methode B).

Analog zu Beispiel 130 wurden folgende Beispiele hergestellt:

Beispiel	Formel	LC/MS Methode	R_t	$[M+H]^+$ ber.	$[M+H]^+$ gef.
131		B	1,24 min	456,31	456,30

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

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

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

Beispiel 143

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

Beispiel 143a)

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

Beispiel 143b)
(S)-2-[(S)-2-((S)-2-Benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-methyl-buttersäuremethylester
247mg Z-Phe-OH (0,825 mmol, 1eq) wurden in trockenem 10 mL DMF bei 0 °C unter Argon gelöst. Anschließend wurden 56 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0,5 eq), 221mg 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (1,4 eq) und 346 µL Hünigs Base (2,4 eq) zugesetzt und für 30 min gerührt. Anschließend wurden 190 mg der Verbindung aus Beispiel 143a) zugesetzt und die Mischung für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktionmischung wurde mit 50 mL gesättigter $NaHCO_3$-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (2 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen chromatographiert. Man erhielt 314 mg der gewünschten Verbindung.
LC/MS: R_t(min) 1,85; ber.: $[M+H]^+$ 512.28 gef. 512,36 (Methode B).

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

Beispiel 143d)
2-Oxo-oxazolidin-3-sulfonylchlorid

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

Beispiel 143e)

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

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

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

Beispiel 143f)

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

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

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

Beispiel 143g)

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

Eine Lösung von 270 mg der Verbindung aus Beispiel 143f) in 4mL Dichlormethan/TFA (1:1, v/v) wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt und lieferte 131 mg der Titelverbindung als Trifluoracetat.

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

Beispiel 144

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

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

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

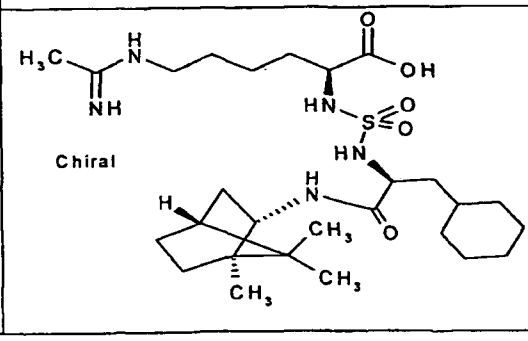
Beispiel 145

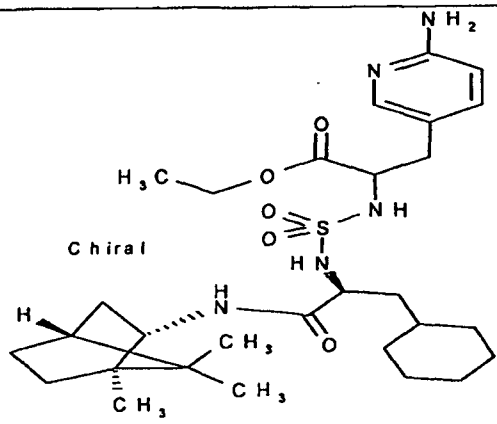
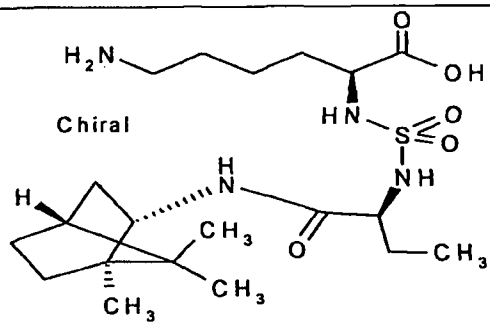
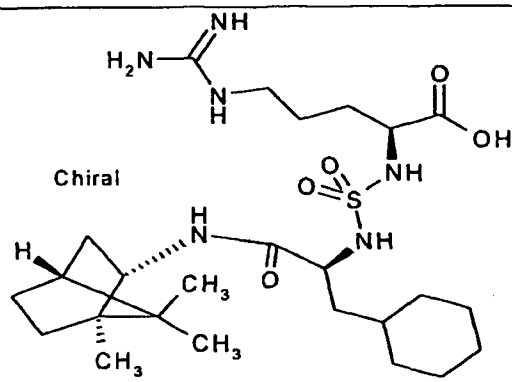
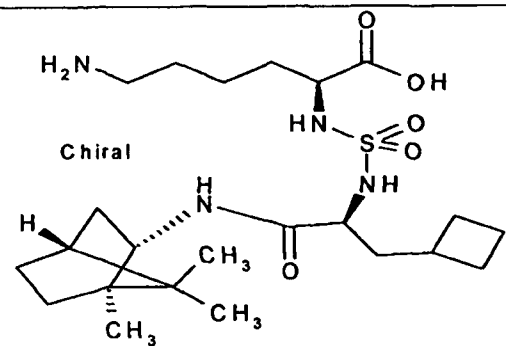
(S)-6-Amino-2-[3-((S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-sulfamidyl]-hexansäure

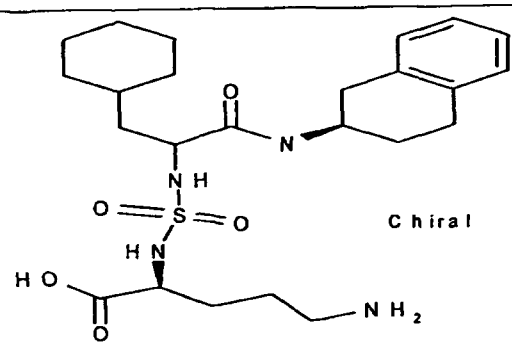
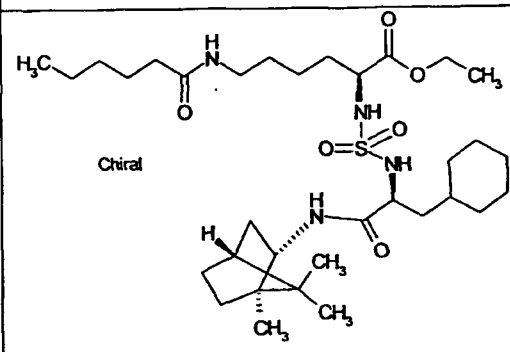
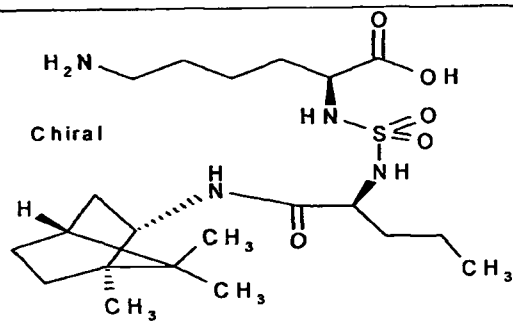
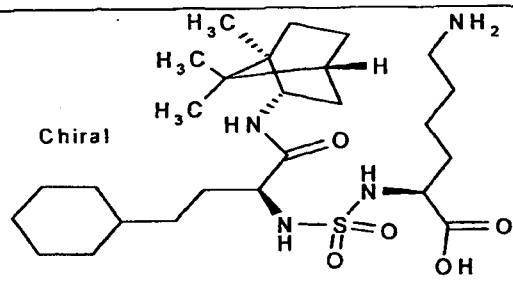
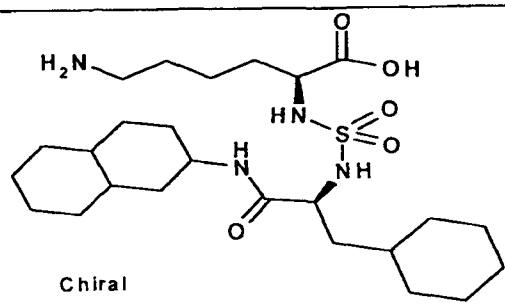
Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 143 unter Einsatz eines kommerziell erhältlichen Cyclohexylamins anstelle des Dipeptids in Beispiel 143c).

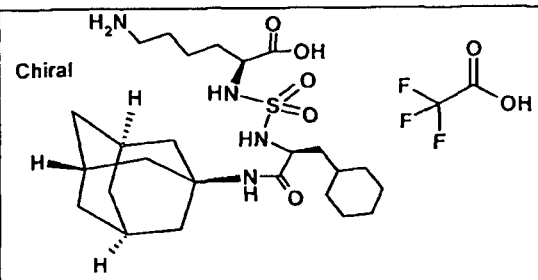
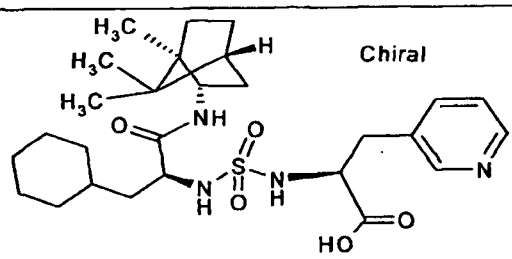
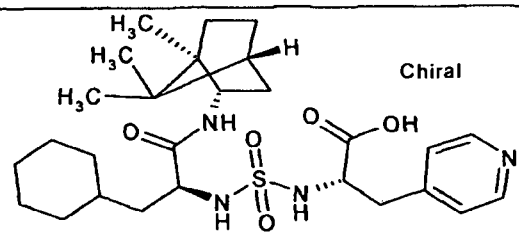
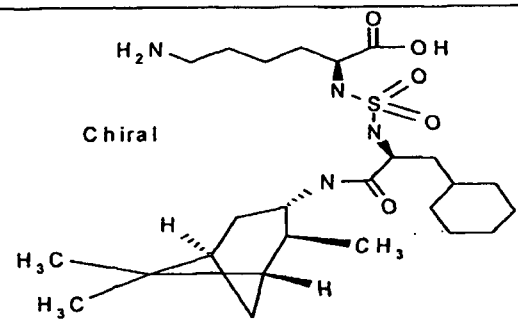
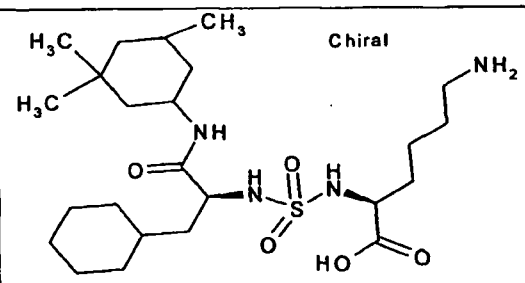
LC-MS: R_t(min) 1,20; ber.: $[M+H]^+$ 455,24 gef. 455,33 (Methode B).

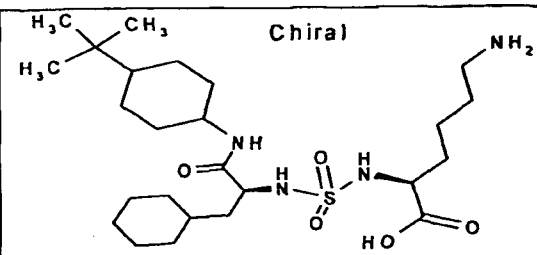
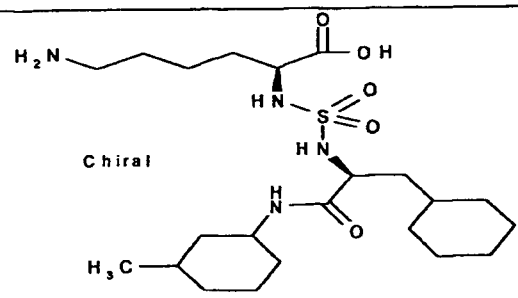
Analog zu Beispiel 143 wurden folgende Beispiele hergestellt:

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

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

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

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

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

Beispiel 163

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

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

Zu einer Lösung von 5,21 g Chlorsulfonylisocyanat (36,9 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethane (300 mL) wurde bei 0°C unter Argon langsam eine Lösung von 2,61 mL 2-Bromethanol (36,9 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethan (20 mL) gegeben, so daß die interne Temperatur unter 10 °C blieb. Anschließend wurde weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von1 5,0 g H-Lys(Z)-OBzL•HCl (36,9 mmol, 1,0 equiv.) und 16,5 mL Triethylamin (118,0 mmol, 3,2 equivalente (equiv.)) in 120 mL CH_2Cl_2 getropft, so, daß die Temperatur des Reaktionsgemischs nicht über 10 °C kam. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT 4 h gerührt. Anschließend wurde die organische Lösung dreimal mit 100 mL 0,2M HCl (aq.) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeegngt. Man erhielt 18,4 g der rohen Titelverbindung als farbloses Öl, welches direkt in Schritt 3 weiter eingesetzt wurde.

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

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

Zu einer Lösung von 5,0 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyclohexyl-propion-säure (Boc-Cha-OH, 18,4 mmol, 1,0 equiv.) in DMF (60 mL) wurden bei 0 °C unter Argon 3,53 g 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid (18,4 mmol, 1,0 equiv.), 1,25 g 1-Hydroxybenzotriazol (9,2 mmol, 0,5 equiv.) und 7,3 mL Hünigs Base gegeben und die Mischung wurde 30 min gerührt. Anschließend wurden 2,83 g (R)-(+)-Bornylamin (18,4 mmol, 1,0 equiv.) und 3,7 mL Hünigs Base zugegeben und die Mischung 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gequencht mit $NaHCO_3$ (gesättigt, aq.) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens ergab 6,58 g (88% Ausbeute) der Titelverbindung als farbloses Öl.

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

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

Zu einer Lösung von 6,5 g [(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butyl ester (16,0 mmol) in 50 mL CH_2Cl_2 wurden unter Argon bei 0 °C langsam 50 mL TFA gegeben. Man ließ auf RT kommen. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch eingeengt. Die Titelverbindung wurde als schwach gelbes Öl erhalten, welches direkt im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

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

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

11,63 g (S)-6-Benzyloxycarbonylamino-2(2-oxo-oxazolidine-sulfonylamino)-hexansäurebenzylester (22,4 mmol, 1,4 equiv.) und 4,9 g (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamid Trifluoracetat (16,0 mmol, 1,0 equiv.) wurden in 80 mL MeCN suspendiert und nach Zugabe von 8,9 mL Et_3N wurde die Mischung 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetat-Gemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 9,0 g (76% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

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

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

9,0 g (S)-6-Benzyloxycarbonylamino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäurebenzylester (12,2 mmol) wurden in 90 mL Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg 10% Pd/C 3,5 h bei RT und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und eingeengt. Man erhielt 6,1g (97%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 100 mg der Verbindung wurden in 5 mL MeCN gelöst. Nach Zugabe von 50 mL Wasser wurde eine Suspension erhalten. Nach Gefriertrocknung erhielt man einen farblosen Feststoff.

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

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,68 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,97 (dd, 1H, J = 4,8, 13,0 Hz), 1,08-1,34 (m, 7H), 1,35-1,55 (m, 5H), 1,56-1,72 (m, 9H), 1,78 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 2,04-2,13 (m. 1H), 2,75 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,51 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,83 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,03-4,10 (m, 1H), 6,91-7,05 (br, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,5-8,2 (br, 2H).

Beispiel 164

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

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

660 mg N-(Diphenylmethylen)glycin-tert-butylester (2,23 mmol, 1,0 equiv) wurden in 15 mL trockenem THF gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 2,23 mL 1 M Lithium-hexamethyldisilazan (LiHMDS)-Lösung in THF tropfenweise zugegeben und die Mischung 15 min bei 0°C gerührt. Danach wurden 642 mg (5-Bromomethyl-pyridin-2-yl)-carbaminsäure-tert-butyl ester (2,23 mmol, 1,0 equiv) zugegeben und die Mischung 2 h bei 0 °C gerührt. Die Mischung wurde mit18 mL ges. Citronensäure gequencht und 1 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (2x 30 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit 50 mL 1M HCl gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden vereint und mit 2M NaOH auf pH 10 gestellt und anschließend 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 600 mg (80% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.
LC-MS: R_t(min) 1,06; Ber.: $[M+H]^+$ 338,21 Gef.: 338,27 (Method B).

2) 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-propionsäure-tert-butyl ester
Zu einer Lösung von 251 mg Chlorsulfonylisocyanate (1,78 mmol, 1,0 equiv.) in Dichloromethan (10 mL) unter Argon bei 0 °C wurde langsam eine Lösung von 0,126 mL 2-Bromethanol (1,78 mmol, 1,0 equiv.) in Dichlormethan (10 mL) getropft, so dass die Temperatur 10 °C nicht überstieg. Nach der Zugabe wurde die Mischung für weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise eine Mischung aus 600 mg 2-Amino-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionsäure-tert-butylester (1,78 mmol, 1,0 equiv.) und 0,545 mL Triethylamin (3,91 mmol, 2,2 equiv.) in 5 mL CH_2Cl_2 gegeben, so dass die Temperatur nicht über 10 °C stieg. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch weitere 3 h bei RT gerührt. Nach dem Einengen wurde der Rückstand an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens chromatographiert. Man erhielt 320 mg (37% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.
LC-MS: R_t(min) 1,40; ber.: $[M+H]^+$ 487,19 gef.: 487,26 (Method B).

3) 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl] propionsäure-tert-butylester
320 mg 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidin-3-sulfonylamino)-propionsäure-tert-butylester (0,66 mmol, 1,0 equiv.) und 277 mg (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamid Trifluoracetat (0,66 mmol, 1,0 equiv.), hergestellt wie oben beschrieben, wurden in 12 mL MeCN suspendiert und nach Zugabe von 0,37 mL Et_3N für 20 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Bestandteile abgedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Heptan/Ethylacetatgemischen als Eluens gereinigt. Man erhielt 139 mg (30% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.
LC-MS: R_t(min) 2,19; Ber.: $[M+H]^+$ 706,42 Gef.: 706,54 (Method B).

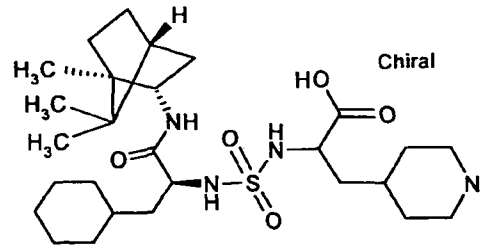
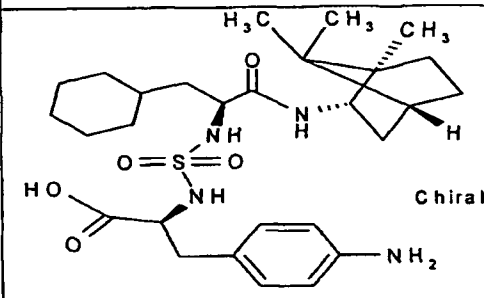
4) 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure Trifluoracetat

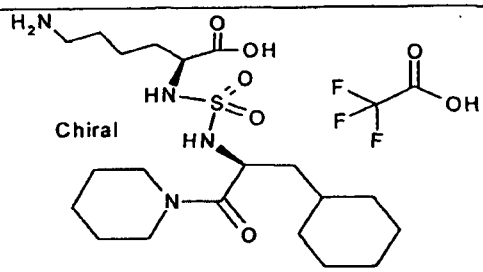
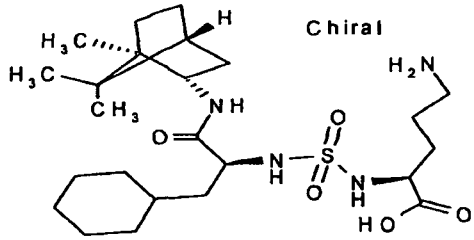
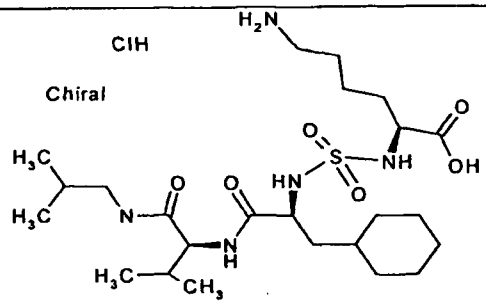
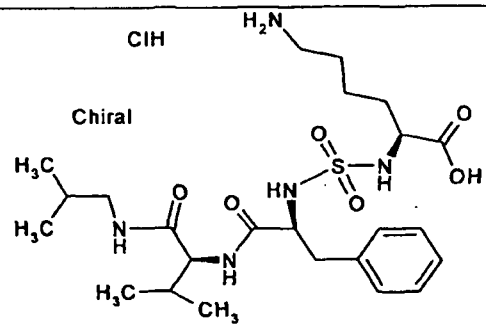
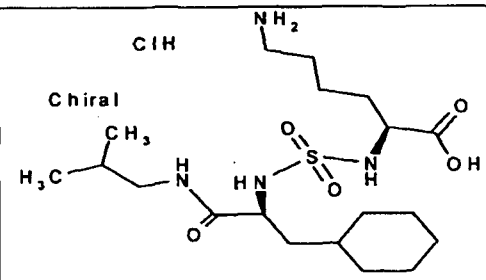
135 mg 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl] propionsäure-tert-butylester (0,19 mmol) wurden in 1,0 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 0,8 mL TFA zugegeben und die Mischung bei RT gerührt. Nach 1 h wurden die flüchtigen Bestandteile evaporiert und der Rückstand durch RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 70 mg (55% Ausbeute) der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

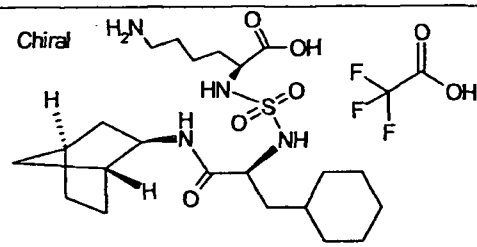
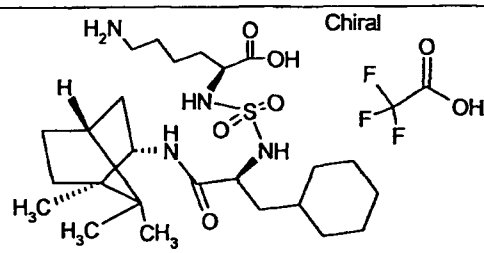
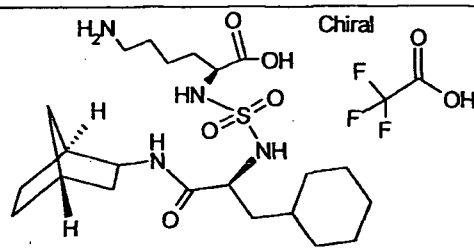
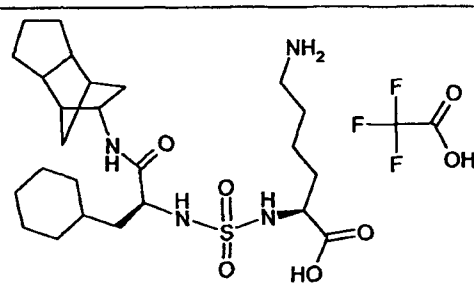
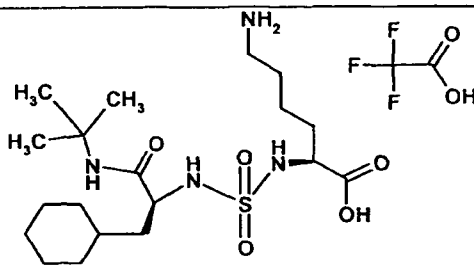
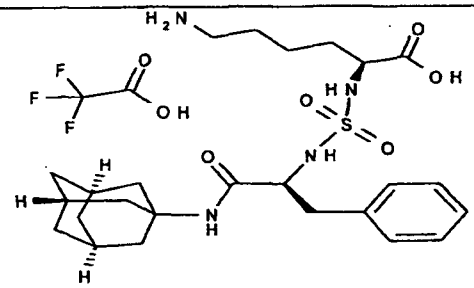
LC-MS: R_t(min) 1,61; Ber.: $[M+H]^+$ 550,31 Gef.: 550,39 (Method B), 1:1-Mischung der Diastereomeren.

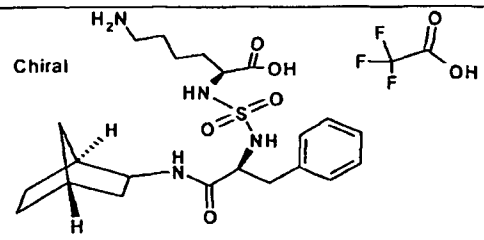
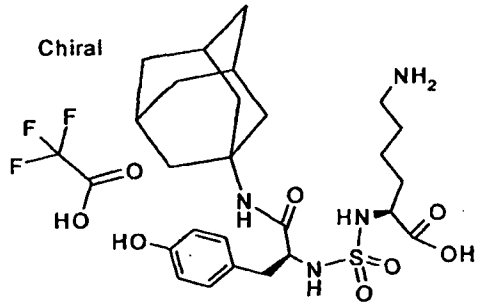
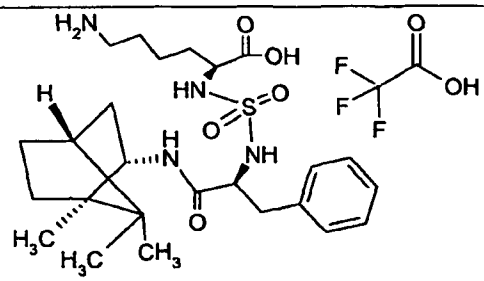
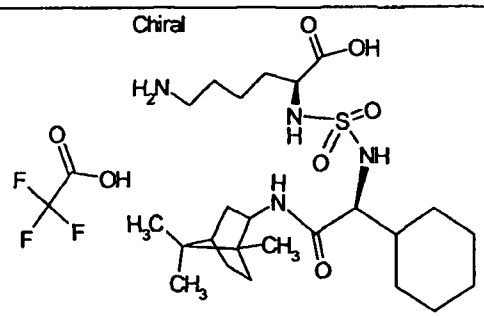
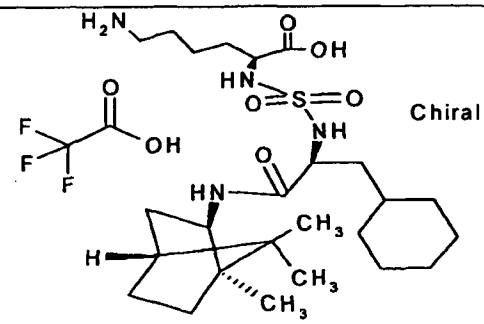
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0,67 (s, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,82 (s, 6H), 0,79-0,92 (m, 4H), 1,08-1,39 (m, 16H), 1,56-1,78 (m, 16H), 2,01 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,11 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,70 (dd, 1H, *J* = 6,4, 13,9 Hz), 2,79 (dd, 2H, *J* = 7,0, 13,9 Hz), 2,94 (dd, 1H, *J* = 5,5, 14,1 Hz), 3,73-3,90 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 1H), 6,80 (d, 0,5H, *J* = 8,0 Hz), 6,94 (dd, 2H, *J* = 5,3, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,11 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,79 (d, 2H, *J* = 9,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, *J* = 1,9, 9,1 Hz), 7,88-7,99 (br, 4H)

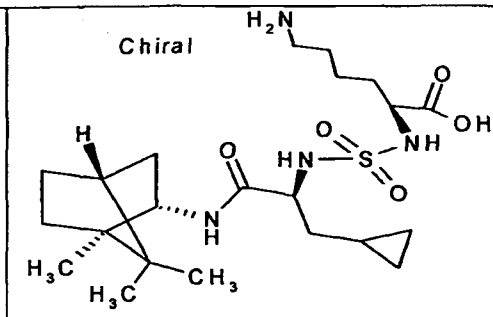
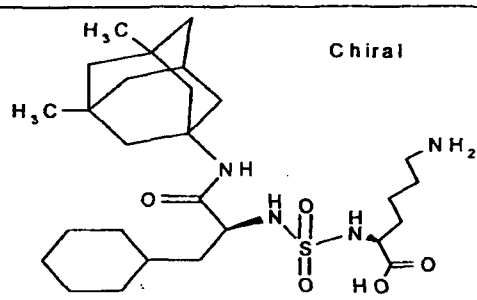
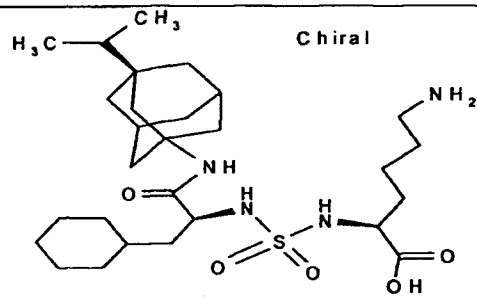
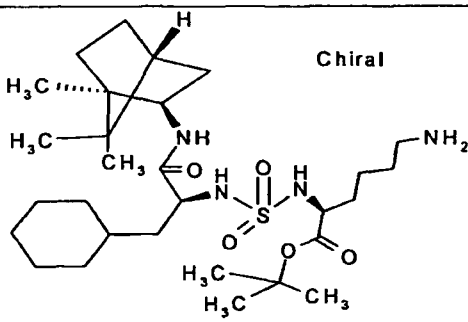
Analog zu Beispiel 163 wurden folgende Beispiele hergestellt:

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

167		B	1,28	447,26	447,25
168		A	1,20	501,71	501,25
169		A	1,00	534,74	534,35
170		A	0,94	528,70	528,25
171		A	0,96	435,61	435,25

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

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

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

Pharmakologische Beispiele

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

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

Die IC_{50}-Werte wurden aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer Verdünnungsreihe der Substanz mit Hilfe der Software Softmax Pro (Version 4.8; Fa. Molecular Devices) berechnet.

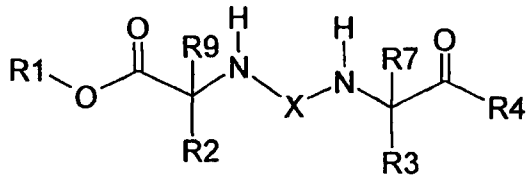
Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 1:

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

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung der Formel I



(I)

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

X für -C(O)- oder -SO_2- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

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

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

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

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

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

oder

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG oder

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel

enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

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

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

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

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

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

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

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

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

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

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

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

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

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

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

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

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

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl,

Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 2, 4 oder 5, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Tetrahydro-naphthalenyl, Decahydro-

naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Pyridinyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe

Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 3, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

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

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

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

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

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

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

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

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

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

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

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

8) Wasserstoffatom, steht,

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

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

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

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

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

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

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

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

8. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 3 oder 7, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaph-thalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl,

Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

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

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

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

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

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

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

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

9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 3, 7 oder 8, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

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

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

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

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

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

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

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,.

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor,

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

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

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

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

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

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

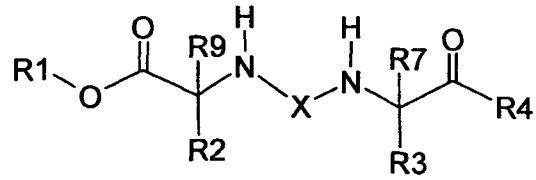
5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

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

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

10. Verwendung gemäß der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine oder mehrere Erkrankungen aus der Reihe Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung oder Behandlung von Narbenbildung handelt.

11. Verbindung der Formel I



(I)

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

X für $-SO_2-$ steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

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

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

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

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

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

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

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

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

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG oder

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11,

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

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

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

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

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

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert

oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

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

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

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

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

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

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,
2) -(C_1-C_6)-Alkyl,
3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,
4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,
5) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-N(R13)$_2$ oder
6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

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

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

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

12. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 11, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-Thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-Alkyl, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

6) -(C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach

durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-N(R13)$_2$ oder

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH, steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

13. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 11 oder 12, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

7) -(C_1-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl,

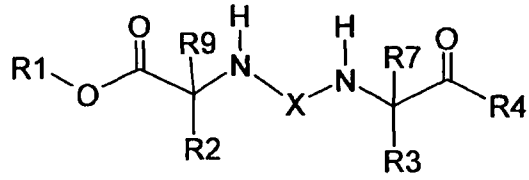
10) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_2-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-S-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, steht,

Harnstoff- und Sulfamidderivate als Inhibitoren von TAFIa

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



(I)

#

die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor sind. Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie von einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl,

Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch –OH, Halogen oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht, und

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

14. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 11 bis 13, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

6) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl,

9) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl,

10) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_2-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-S-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalen, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidin, Pyridin, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch –OH, Halogen oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

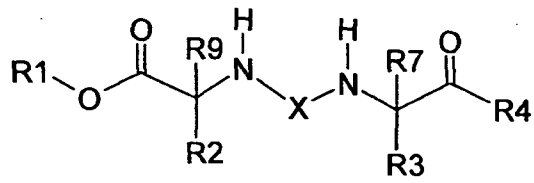
15. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung der Formel I (S)-6-Amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-sulamidyl}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-sulfamidyl]-hexansäure, (S)-6-Acetimidoylamino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamid-yl]-propionsäureethylester, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propylsulfamidyl]-}-hexansäure, (S)-2-{[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-}-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclobutyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulf-amidyl]}-hexansäure, (S)-5-Amino-2-({2-cyclohexyl-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethylsulfamidyl})-pentansäure, (S)-2-{[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-6-hexanoylamino-hexansäure-ethylester, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-3-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propylsulf-amidyl]-methyl}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(decahydro-naphthalen-2-

ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexan-säure, (S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-3-yl-propionsäure, (S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-4-yl-propionsäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure, 2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-piperidin-4-yl-propionsäure, (S)-3-(4-Amino-phenyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionsäure, (S)-6-Amino-2-[((S)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethylsulfamidyl)]-hexansäure, (S)-5-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-pentansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure

(S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[((S)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethylsulfamidyl)]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(octahydro-4,7-methano-inden-5-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-

[((S)-1-tert-butylcarbamoyl-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl)]-hexansäure, (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-({[(S)-cyclohexyl-(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-sulfamidyl})-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclopropyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,5-dimethyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-ethylsulf-amidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-isopropyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexansäure-tert-butylester oder (S)-2-{[(S)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-3-methyl-butylsulfamidyl]}-6-amino-hexansäure ist.

16. Verbindung der Formel I



(I)

und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

X für -C(O)- steht,

R1 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl oder

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl steht,

R2 für den Rest der Formel II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

A1 für 1) $-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

3) $-NH(C_1-C_6)$-Alkyl)$-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

4) $-NH((C_3-C_6)$-Cycloalkyl)$-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

5) $-O-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

oder

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet und x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

A2 für 1) Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem mit 4 bis 15 Ringatomen verstanden wird, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)$-Alkyl, Halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert ist,

2) $-(C_0-C_6)$-Alkylen-NH_2 ,

3) $-(C_1-C_6)$-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

4) $-(C_1-C_6)$-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

5) $-(C_0-C_4)$-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) $-(C_0-C_4)$-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl,

7) $-(C_1-C_6)$-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch $-NH_2$ substituiert ist oder durch $-NH_2$ und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

8) $-(C_3-C_8)$-Cycloalkyl-NH_2, oder

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_6)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-PG,

11) Wasserstoffatom, steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_6)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl und Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

5) -(C_0-C_8)-Alkylen-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-Alkylen-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-Alkylen-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl-(C_0-C_4)-Alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, oder

16) Aminosäure, wobei die Bindung der Aminosäure über eine Peptid-Bindung erfolgt und der Carboxyl-Rest der Aminosäure unsubstituiert oder durch PG oder durch –$N(R5)_2$ substituiert ist, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R5 für Wasserstoffatom oder-(C_1-C_6)-Alkyl steht,

PG füreine Schutzgruppe für die Amino-, Carboxyl- oder für die Hydroxyfunktion steht,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_6)-Alkyl steht,

R8 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_6)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_6)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-N(R13)$_2$ oder

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH, steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

17. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 16, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-Thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_6-C_{14})-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_x-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2 worin x die ganze Zahl Null, 1 oder 2 bedeutet, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-Alkyl, oder

8) Wasserstoffatom, steht,

wobei PG für t-Butyl-, t-Butyloxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei unter Het ein 4- bis 15-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden wird mit 4 bis 15 Ringatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

6) -(C_0-C_6)-Alkylen-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Aryl, wobei Aryl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch R11, Halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen bilden, der gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch ist, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, Halogen, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, -OH oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch R13, Halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-N(R13)$_2$ oder

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH, steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

18. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 16 oder 17, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

7) -(C_1-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

9) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl,

10) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch -NH_2 substituiert ist oder durch -NH_2 und ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

11) -(C_1-C_4)-Alkylen-SO_2-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, oder

12) -(C_1-C_4)-Alkylen-S-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -$N(R6)_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]-heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Tetrahydronaphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach substituiert ist durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11 oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothio-phenyl,

Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiomorpholinyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Het oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist

6) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

7) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

8) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

11) -(C_0-C_4)-Alkylen-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Halogen, Phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

14) -(C_1-C_3)-Fluoralkyl, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidin, Piperidin, 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-Aza-bicyclo[2.2.1]hep-tan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch –OH, Halogen oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht, und

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

19. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 16 bis 18, wobei

R1 für 1) Wasserstoffatom oder

2) -(C_1-C_4)-Alkyl, steht,

R2 für 1) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-Pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-Alkyl,

6) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-Alkylen-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl,

9) -(C_1-C_4)-Alkylen-NH-C(O)-(C_1-C_6)-Alkyl oder

10) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_2)-Alkylen-SO_2-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, oder

12) -(C_1-C_2)-Alkylen-S-(C_1-C_4)-Alkylen-NH_2, steht,

R3 für 1) -(C_1-C_4)-Alkyl,

2) -(C_1-C_4)-Alkylen-(C_3-C_6)-Cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder durch –OH substituiert ist,

4) -(C_1-C_6)-Alkylen-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl,

5) Wasserstoffatom steht,

R4 für -N(R6)$_2$, steht,

wobei R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_6)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_8)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl substituiert ist,

4) -C(R11)(R12)-Adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl, Isoxazolyl, Piperidinyl, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Thiophenyl und Benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Phenyl oder Fluor substituiert ist,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl oder Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-Alkyl,

13) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-Bicyclo[3.1.1]heptanyl, wobei Bicyclo[3.1.1]heptanyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

14) -(C_1-C_6)-Alkylen-C(O)-O-R11, wobei Alkylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein- oder zweifach durch Chlor, Fluor, -C(O)-O-R11, -

(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

15) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, oder

16) -CH_2-CF_2-CF_3, stehen,

oder die beiden Reste R6 zusammen mit dem N-Atom an das sie gebunden sind einen Mono- oder Bicyclischen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Pyrrolidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonan und 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan, wobei der Ring unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-Alkyl-O-R11 oder Phenyl substituiert ist,

R7 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R9 für Wasserstoffatom oder -(C_1-C_4)-Alkyl steht,

R11 und R12 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch –OH, Halogen oder -O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-(C_3-C_{12})-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl ausgewählt ist aus der Gruppe Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclopropyl, Adamantanyl, 1,7,7-Trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, Decahydro-naphthalenyl, Octahydro-4,7-methano-indenyl oder Bicyclo[2.2.1]heptanyl und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-, drei- oder vierfach durch -(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-R13 oder Phenyl substituiert ist, oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-Indolyl, stehen,

R13 für 1) Wasserstoffatom,

2) -(C_1-C_4)-Alkyl,

3) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-Alkylen-C(O)-R14 oder

5) -(C_0-C_4)-Alkylen-O-R14 steht,

R14 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, -NH_2 oder –OH steht und

R15 für Wasserstoffatom, -(C_1-C_4)-Alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 oder Halogen steht.

20. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 16 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung der Formel I (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure Hydrochlorid, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-3-methyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-1-isobutylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((S)-1-ethylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethylcarb-amoyl-2-methyl-propylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-phenyl-propylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-

cyclohexyl-1-[(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(1-methoxycarbonyl-1-methyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,2-diphenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylcarb-amoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (1R,2S)-2-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclohexane-carbonsäureethylester, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(2-phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-((1S,2S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester, (S)-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-Benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-5-benzyloxycarbonylamino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-

hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-cyclopropylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-cyclohexylmethyl-2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1S,2R)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(4-chlor-benzylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(R)-1-(4-fluor-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-propylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)-

carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,3,3-trifluor-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-methyl-butyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,5-difluor-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-1-(Adamantan-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,3-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-2-(3-{(R)-1-[(Adamantan-1-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-6-amino-hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-1-(Adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-6-amino-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-methoxycarbonyl-1-methyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-cyclohexylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-Amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-3-cyclohexyl-propionylamino}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[((1S,2S)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(S)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-

propansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexansäure, 3-(3-Amino-cyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-{(S)-1-[(S)-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl}-ethyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-{(S)-1-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarb-amoyl}-pentyl)-ureido]-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-1-[1-((S)-1-benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexansäure, (S)-2-{3-[(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-5-guanidino-pentan-säure, (S)-2-(3-{(R)-5-Benzyloxycarbonylamino-1-[1-(1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarb-amoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, 2-{(S)-3-[(R)-2-Cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-5-guanidino-pentansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(decahydro-naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-

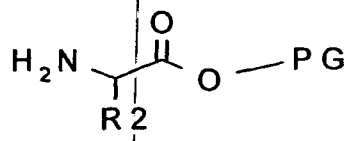
2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, (S)-5-Amino-2-(3-{2-cyclohexyl-1-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ethyl}-ureido)-pentansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[2-methyl-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-cyclohexyl-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[3-methyl-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, 3-(3-Amino-cyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propionsäure Trifluoracetat, 6-Amino-2-{3-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[1-methyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexan-säure, (S)-6-Amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-4-Guanidino-oxy-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-butansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclopropyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclobutyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarb-amoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionsäure, 6-Amino-2-{3-[2-cyclopentyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-

benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarb-amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-cyclopropylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarb-amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-[3-((R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-{(S)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl}-pentyl)-ureido]-hexan-säure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-5-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentansäure Hydochlorid, (S)-5-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-tri-methyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((1R,2S)-2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(4-chloro-benzylcarb-amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexansäure, (S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-

propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexansäure, (R)-3-(2-Amino-ethansulfonyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionsäure oder (R)-3-(2-Amino-ethylsulfanyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionsäure ist.

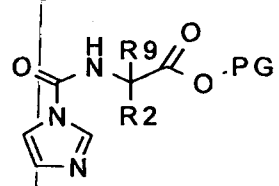
21. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



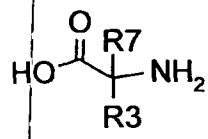
(II)

wobei R2 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem Phosgenäquivalent wie Carbonyldiimidazol, Diphosgen, Triphosgen oder Phosgen zu einer Zwischenverbindung der Formel III umsetzt,



(III)

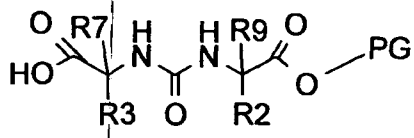
wobei R2, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und die Verbindung der Formel III mit einer Aminosäure der Formel IV,



(IV)

wobei R3 und R7 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung haben,

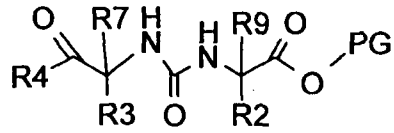
zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



(V)

wobei R2, R3, R7, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, anschließend wird die Verbindung der Formel V mit einem

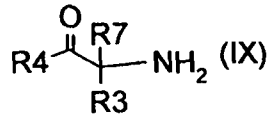
Amin der Formel $NH(R6)_2$ wobei R6 die in der Verbindung der Formel I genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel VI umgesetzt



(VI)

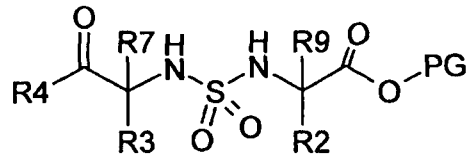
wobei R2, R3, R4, R7, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel II wird mit einer Verbindung der Formel IX,



(IX)

wobei R3, R4, R7 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel X umgesetzt,



(X)

wobei R2, R3, R4, R7, R9 und PG die in der Verbindung der Formel I genannten Bedeutungen haben, und dann in eine Verbindung der Formel I überführt, oder

c) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

d) die nach den Verfahren a) b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/067909 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/17 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/010101

(22) International Filing Date: 22 November 2007 (22.11.2007)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2006 057 413.3 6 December 2006 (06.12.2006) DE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KALLUS, Christopher** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BROENSTRUP, Mark** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **CZECHTIZKY, Werngard** [AT/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **EVERS, Andreas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **FOLLMANN, Markus** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HALLAND, Nis** [DK/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHREUDER, Herman** [NL/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **THEN, Johann**; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

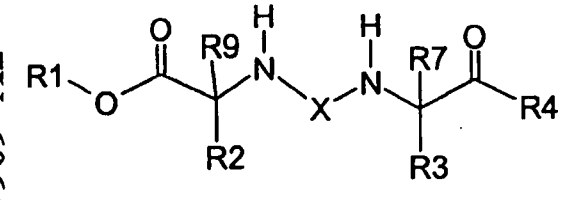
(84) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
- *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

As printed

(54) Title: UREA AND SULFAMIDE DERIVATIVES AS TAFIA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HARNSTOFF- UND SULFAMIDDERIVATE ALS INHIBITOREN VON TAFIA



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) which are inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Said compounds of formula (I) are suitable for producing medicaments used for the prevention, secondary prevention, and treatment of one or several diseases associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability, or fibrotic changes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor sind. Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie von einer oder mehrerer Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

WO 2008/067909 A2

Urea and sulfamide derivatives as TAFIa inhibitors

The invention relates to novel compounds of the formula I which inhibit the enzyme TAFIa (activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor), to process for their preparation and to the use thereof as medicaments.

The enzyme TAFIa is produced for example through thrombin activation from the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor zymogen (TAFI). The enzyme TAFI is also referred to as plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase U or procarboxypeptidase R and is a proenzyme similar to carboxypeptidase B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, pages 2511 – 2518).

During formation of a clot, thrombin is generated as the final product of the coagulation cascade and induces conversion of soluble plasma fibrinogen to an insoluble fibrin matrix. At the same time, thrombin activates the endogenous fibrinolysis inhibitor TAFI. Activated TAFI (TAFIa) is thus produced during thrombus formation and lysis from the zymogen TAFI through the action of thrombin; thrombomodulin in a complex with thrombin increases this effect about 1250-fold. TAFIa cleaves basic amino acids at the carboxy end of fibrin fragments. The loss of carboxy-terminal lysines as binding sites for plasminogen then leads to inhibition of fibrinolysis. Efficient inhibitors of TAFIa prevent the loss of these high-affinity lysine binding sites for plasminogen and, in this way, assist endogenous fibrinolysis by plasmin: TAFIa inhibitors have profibrinolytic effects.

In order to maintain hemostasis in the blood, mechanisms which lead to the clotting of blood and to the breaking up of clots have developed; these are in equilibrium. If a disturbed equilibrium favors coagulation, fibrin is produced in larger quantities, so that pathological processes of thrombus formation may lead to serious pathological states in humans.

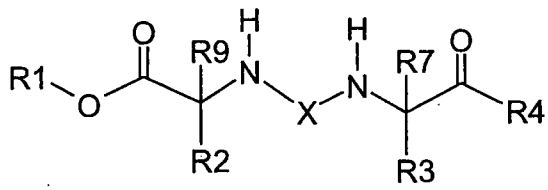
Just like excessive coagulation may lead to serious pathological states caused by thrombosis, an antithrombotic treatment entails the risk of unwanted bleeding through disturbance of the formation of a necessary hemostatic plug. Inhibition of TAFIa increases endogenous fibrinolysis - without influencing coagulation and platelet aggregation - i.e. the disturbed equilibrium is shifted in favor of fibrinolysis. It is thus possible both to counter the buildup of a clinically relevant thrombus, and to increase the

lysis of a pre-existing clot. On the other hand, buildup of a hemostatic plug is not impaired, so that a hemorrhagic diathesis is probably not to be expected (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, pages 1566 – 1574).

Inhibitors of TAFIa have previously been described in the international application WO2005/105781.

The TAFIa inhibitors of the invention are suitable for a prophylactic and for a therapeutic use in humans suffering from disorders associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes. They can be employed for secondary prevention and are suitable both for acute and for long-term therapy.

The invention therefore relates to the use of the compound of the formula I



(I)

and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, for the manufacture of a medicament for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of one or more disorders associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes, where

X is -C(O)- or -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is the radical of the formula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) -$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) -NH(C_1-C_6)-alkyl-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) -NH((C_3-C_6)-cycloalkyl-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) -O-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

6) -$(CH_2)_n$-SOx- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, and x is the integer zero, 1 or 2,

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_3)-alkyl, halogen, -NH_2, -CF_3 or –O-CF_3,

2) -(C_0-C_6)-alkylene-NH_2 ,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

8) -(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2, or

9) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) -(C_1-C_6)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is

substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -C(O)-$N(R8)_2$ or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen,

-C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

12) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by –$N(R5)_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or-(C_1-C_6)-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R8 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-$N(R13)_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where X is -C(O)-.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where X is -$S(O)_2$-.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times

by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene -SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen,

-C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is

unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by $-NH_2$ or is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by $-NH_2$ or is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is $-N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl,

quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or

substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, tetrahydronaphthalenyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which

cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11,

-(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methano-indenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three

or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated,

partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroiso-quinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or

substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl,

adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl or

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where

bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methano-indenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

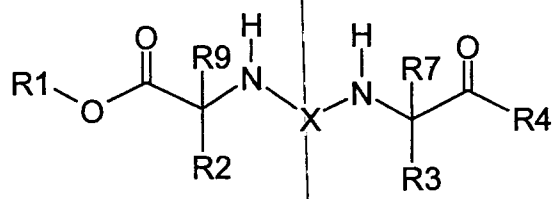
5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I in the context of one or more disorders from the series myocardial infarction, angina pectoris and other forms of acute coronary syndrome, stroke, peripherally vascular disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, embolic or thrombotic events caused by cardiac arrhythmias, cardiovascular events such as restenosis following revascularization and angioplasty and similar procedures such as stent implantations and bypass operations, or reducing the risk of thrombosis following surgical procedures such as operations on the knee and hip, or in the context of disseminated intravascular coagulation, sepsis and other intravascular events associated with inflammation, or atherosclerosis, diabetes and the metabolic syndrome and the sequelae thereof, tumor growth and tumor metastasis, inflammatory and degenerative articular disorders such as rheumatoid arthritis and arthrosis, impairments of the hemostatic system such as fibrin deposits, fibrotic changes of the lung such as chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome or fibrin deposits in the eye following eye operations or prevention or treatment of scarring.

The invention further relates to the compound of the formula I



(I)

and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is a radical of the formula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) -$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) -NH(C_1-C_6)-alkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) -NH((C_3-C_6)-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) -O-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, or

6) -(CH_2)n-SO_n- in which n is the integer zero 1, 2 or 3 and x is the integer zero, 1 or 2

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_3)-alkyl, halogen, -NH_2, -CF_3 or –O-CF_3,

2) -(C_0-C_6)-alkylene-NH_2 ,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

8) -(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2, or

9) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or

substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) -(C_1-C_6)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -C(O)-$N(R8)_2$ or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

12) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by –N(R5)$_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or-(C_1-C_6)-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R8 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or

-O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention further relates the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one,

two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once,

twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is

unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by

phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_4)-alkyl,
3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,
4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or
5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the use of the compound of the formula I where

X is -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom or
2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,
2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,
3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,
4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,
5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,
6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,
7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,
8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,
9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,
10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,
11) -(C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or
12) -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,
2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,
3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,
4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,
5) hydrogen atom,

R4 is $-N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalene, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by $-(C_1-C_4)$-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidine, pyridine, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) $-CH(R11)-C(O)-NH_2$,

10) $-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH$,

11) $-(C_1-C_6)$-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, phenyl or $-(C_1-C_4)$-alkyl,

12) $-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)$-alkyl,

13) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by $-(C_1-C_4)$-alkyl,

14) $-(C_1-C_6)$-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl, phenyl or $-(C_1-C_4)$-

alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the compound of the formula I and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) $-(C_1-C_6)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is the radical of the formula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) $-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) $-NH(C_1-C_6)$-alkyl$-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) $-NH((C_3-C_6)$-cycloalkyl$)-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, or

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3 and x is the integer zero, 1 or 2,

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by $-(C_1-C_3)$-alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

2) $-(C_0-C_6)$-alkylene-NH_2 ,

3) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) $-(C_0-C_4)$-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

8) -(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2, or

9) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) -(C_1-C_6)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three

or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

12) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH$_2$,

14) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by –N(R5)$_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or-(C_1-C_6)-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R8 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the compound of the formula I where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl or

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl

is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the compound of the formula I where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

11) alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl,

adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]-heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thia-diazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thieno-thiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or

twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl,

adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The invention also relates to the compound of the formula I where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl or

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) (C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantyl, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by

-(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

The term "(C_1-C_6)-alkyl" means hydrocarbon radicals whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 1 to 6 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2,3-dimethylbutane or neohexyl.

The term "-(C_0-C_4)-alkylene" means hydrocarbon radicals whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 1 to 4 carbon atoms, for example methylene, ethylene, propylene, isopropylene, isobutylene, butylene or tertiary butylene. "-C_0-Alkylene" is a covalent bond.

The term "-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero or 1" means the methylene radical in the case where n equals 1, and the radical has the meaning of a covalent bond in the case where n is the integer zero.

The term "-(C_1-C_4)-alkylene" means hydrocarbon radicals whose carbon chain is straight-chain or branched and comprises 1 to 4 carbon atoms, for example methylene (-CH_2-), ethylene (-CH_2-CH_2-), propylene (-CH_2-CH_2-CH_2-), isopropylene, isobutylene, butylene or tertiary butylene.

The term "-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3" means radicals such as methylene, ethylene or propylene. In the case where n is the integer zero, the radical has the meaning of a covalent bond.

The term "(C_3-C_{12})-cycloalkyl" means radicals such as compounds derived from 3- to 12-membered mono-, bi- or tricycles or bridged rings such as the monocycles cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane or cyclooctane, derived from the bicycles bicyclo[4.2.0]octane, octahydroindene, decahydronaphthalene, decahydroazulene, decahydrobenzocycloheptene or dodecahydroheptalene, or from tricycles such as adamantane, or derived from the bridged rings such as spiro[2.5]octane, spiro[3.4]octane, spiro[3.5]nonane, bicyclo[3.1.1]heptane, bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane or octahydro-4,7-methanindene.

The term "R6 form together with the N atom to which they are bonded a mono- or

bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms" means radicals such as compounds derived from 4- to 8-membered monocycles which may be saturated or wholly or partly aromatic, for example azetidine, dihydroazete, azete, diazetidine, diazete, pyrrolidine, dihydropyrrole, pyrrole, imidazolidine, dihydroimidazole, imidazole, pyrazoline, pyrazolidine, piperidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, pyridine, piperazine, dihydropyrazine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, oxazine, azepane, tetrahydroazepine, azepine, azocan, dihydroazocine, hexohydroazocine or azocine or bicyclic rings such as 2-azabicyclo[3.2.2]nonane or, 7-azabicyclo[2.2.1]heptane.

The term "-(C_6-C_{14})-aryl" means aromatic carbon radicals having 6 to 14 carbon atoms in the ring. Examples of -(C_6-C_{14})-aryl radicals are phenyl, naphthyl, for example 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, anthryl or fluorenyl. Naphthyl radicals and especially phenyl radicals are preferred aryl radicals.

The term "4- to 15-membered Het ring" or "Het" means ring systems having 4 to 15 carbon atoms which are present in one, two or three ring systems connected together and which comprise one, two, three or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur. Examples of these ring systems are the radicals acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxol, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl,

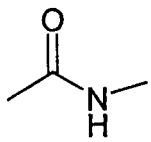
tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl.

Preferred Het rings are the radicals isoxazolyl, benzo[1,3]dioxole and thiophenyl.

The term "halogen" means fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine, chlorine or bromine, especially chlorine or bromine.

The term "amino acid" means compounds such as naturally occurring α-amino acids glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, serine, threonine, cysteine, methionine, asparagine, glutamine, lysine, histidine, arginine, glutamic acid and aspartic acid. Histidine, tryptophan, serine, threonine, cysteine, methionine, asparagine, glutamine, lysine, arginine, glutamic acid and aspartic acid are particularly preferred. Also included therewith are non-naturally occurring amino acids such as 2-aminoadipic acid, 2-aminobutyric acid, 2-aminoisobutyric acid, 2,3-diaminopropionic acid, 2,4-diaminobutyric acid, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acid, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid, 2-aminopimelic acid, phenylglycine, 3-(2-thienyl)alanine, 3-(3-thienyl)alanine, sarcosine, 2-(2-thienyl)glycine, 2-aminoheptanoic acid, pipecolic acid, hydroxylysine, N-methylisoleucine, 6-N-methyllysine, N-methylvaline, norvaline, norleucine, ornithine, allo-isoleucine, 4-hydroxyproline, allo-hydroxylysine, allo-threonine, 3-hydroxyproline, 3-(2-naphtyl)alanine, 3-(1-naphtylalanine), homophenylalanine, homocysteine, 2-amino-3-phenylaminoethylpropionic acid, homocysteic acid, homotryptophan, cysteic acid, 3-(2-pyridyl)alanine, 3-(3-pyridyl)alanine, 3-(4-pyridyl)alanine, phosphinothricin, 4-fluorophenylalanine, 3-fluorophenylalanine, 4-fluorophenylalanine, 3-fluorophenylalanine, 3-fluorophenylalanine, 2-fluorophenylalanine, 4-chlorophenylalanine, 4-nitrophenylalanine, 4-aminophenylalanine, cyclohexylalanine, citrulline, 5-fluorotryptophan, 5-methoxytryptophan or 2-amino-3-phenylaminopropionic acid.

The term "peptide linkage" means structures such as



The term "protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function"

means protective groups such as suitable protective groups for amino functions, for example the t-butoxycarbonyl, the benzyloxycarbonyl or the phthalolyl group, and the trityl or tosyl protective group, suitable protective groups for the carboxyl function are for example, alkyl, aryl or arylalkyl esters and suitable protective groups for the hydroxy function are for example alkyl esters, t-butyl, benzyl or trityl groups. Protective groups can be introduced and removed by techniques which are well known or described herein (see Green, T.W., Wutz, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, or Kocienski, P., Protecting Groups (1994), Thieme).

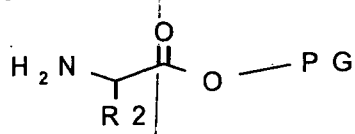
The term "-(C_1-C_3)-fluoroalkyl" means a partly or completely fluorinated alkyl radical derived for example from the following radicals $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ or $-CF_2-CF_2-CH_2F$.

The term "$-S(O)_2-$" means a sulfonyl radical.

The term "-C(O)-" means a carbonyl radical.

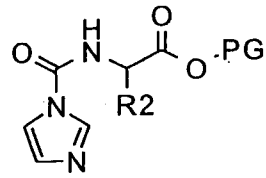
The invention also relates to a process for preparing the compound of the formula I, which comprises

a) reacting a compound of the formula II



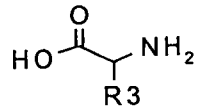
(II)

where R2 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, with a phosgene equivalent such as carbonyldiimidazole, diphosgene, triphosgene or phosgene to give an intermediate of the formula III



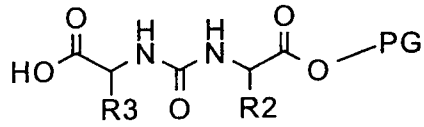
(III)

where R2 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and reacting the compound of the formula III with an amino acid of the formula IV



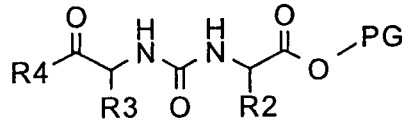
(IV)

where R3 has the meaning mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula V



(V)

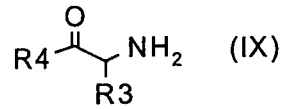
where R2, R3 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and subsequently the compound of the formula V is reacted with an amine of the formula $NH(R6)_2$, where R6 has the meaning mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula VI



(VI)

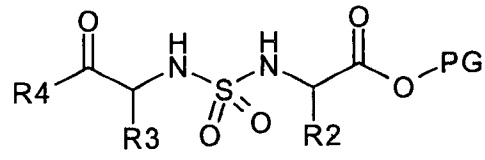
where R2, R3, R4 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and is then converted into a compound of the formula I, or

b) a compound of the formula II is reacted with a compound of the formula IX



(IX)

where R3, R4 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula X



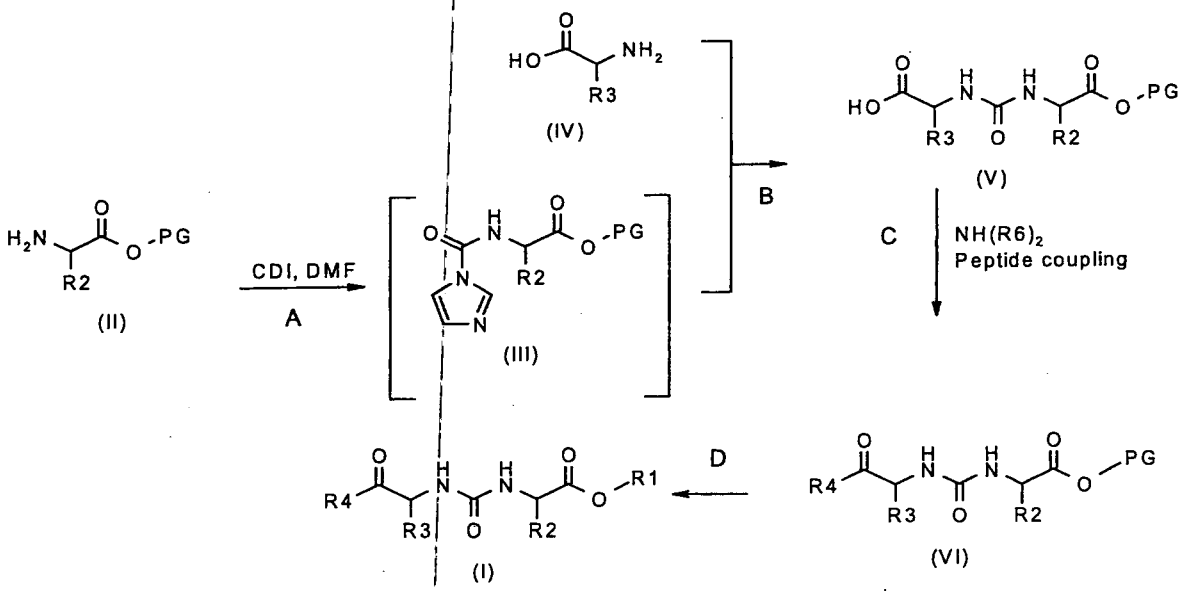
(X)

where R2, R3, R4 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and is then converted into a compound of the formula I, or

c) fractionating a compound of the formula I prepared by processes a) or b), or a suitable precursor of the formula I which occurs in enantiomeric forms owing to its chemical structure, by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure compounds such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers, or

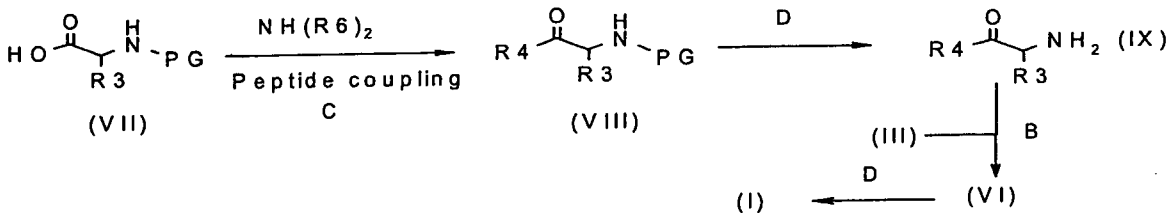
d) either isolating in free form the compound of the formula I prepared by processes a), b) or c), or converting into physiologically tolerated salts in the case where acidic or basic groups are present.

Compounds of the invention of the formula (I) are prepared for example by treating amino acid (II) with a phosgene equivalent such as carbonyldiimidazole, diphosgene, triphosgene or phosgene in an inert solvent such as DMF or dichloromethane, and reacting the intermediate (III) resulting in this case with an amino acid (IV) which is commercially available or prepared by removing protective groups, to give a compound (V), where PG is defined as in the compound of the formula I. A peptide linkage of (V) with (VI) is then formed by processes known from the literature, for example in the presence of a carbodiimide or with preactivation with (V) as active ester by adding for example 1-hydroxybenzotriazole in inert solvents such as dimethylformamide (DMF) or dichloromethane. The final deprotection to give (I) in turn takes place by the processes quoted above for eliminating protective groups as shown in Scheme 1 below.



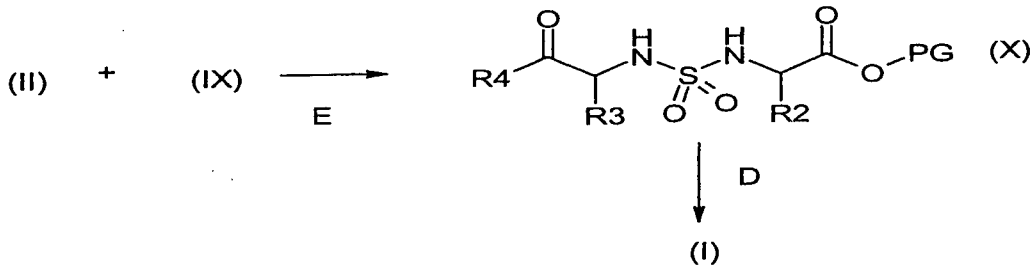
Scheme 1

As an alternative thereto, the sequence of the process steps can also be varied by reacting compounds of the formula (IV) with $NH(R6)_2$ as in process step C and subsequently carrying out process steps B and D.



Scheme 2

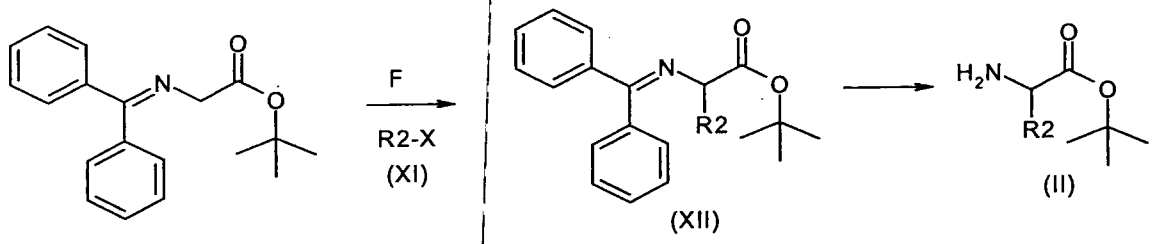
A further process for preparing the compounds of the invention according to (I) is reaction of compounds (IX) with compounds of the type (II) in analogy to A. In a process disclosed by Borghese et al. (*Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 770-775), compounds of the formula X are prepared and are subsequently deprotected and afford compounds of the formula I:



Scheme 3

Amines of the formula $NH(R6)_2$ mean amines or dipeptide derivatives which are commercially available or prepared by processes disclosed in the literature. The compounds (II) are commercially available or can be obtained by alkylation of tert-butyl (benzhydrylideneamino)acetate in suitable solvents such as THF or DMF in the presence of bases such as lithiumhexamethyldisilazane, KOH, NaOH, CsOH, K_2CO_3 or NaH and subsequent deprotection under acidic conditions, for example in dilute hydrochloric acid or aqueous citric acid (Scheme 4, cf., for example, J. Ezquerra et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34 (52), 8535-8538). The compounds (XI) are commercially available or disclosed in the literature, where X is a suitable leaving

group such as bromine, iodine, chlorine, tosylate or mesylate.



Scheme 4

A compound of the formula I prepared as in Scheme 1 or 3, or a suitable precursor of the formula I which occurs in enantiomeric form owing to its chemical structure, can be fractionated by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure compounds such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers (process b), or the compound of the formula I prepared as in Scheme 1 or 3 can either be isolated in free form or be converted into physiologically tolerated salts in the case where acetic or basic groups are present (process d).

In process step c), the compound of the formula I, if it occurs as mixture of diastereomers or enantiomers, or results as mixtures thereof in the chosen synthesis, is separated into the pure stereoisomers, either by chromatography on an optionally chiral support material or, if the racemic compound of the formula I is able to form salts, by fractional crystallization of the diastereomeric salts formed with an optically active base or acid as auxiliary. Examples of suitable chiral stationary phases for thin-layer or column chromatographic separation of enantiomers are modified silica gel supports (called Pirkle phases) and high molecular weight carbohydrates such as triacetylcellulose. For analytical purposes it is also possible to use gas chromatography methods, after appropriate derivatization known to the skilled worker, on chiral stationary phases. To separate enantiomers of the racemic carboxylic acids, diastereomeric salts differing in solubility are formed with an optically active, usually commercially available base such as (-)-nicotine, (+)- and (-)-phenylethylamine, quinine bases, L-lysine or L- and D-arginine, the less soluble component is isolated as solid, the more soluble diastereomer is deposited from the mother liquor, and the pure enantiomers are obtained from the diastereomeric salts

obtained in this way. It is possible in the same way in principle to convert the racemic compounds of the formula I comprising a basic group such as an amino group with optically active acids such as (+)-camphor-10-sulfonic acid, D- and L-tartaric acid, D- and L-lactic acid, and (+) and (-)-mandelic acid into the pure enantiomers. Chiral compounds comprising alcohol or amine functions can also be converted with appropriately activated or optionally N-protected enantiopure amino acids into the corresponding esters or amides, or conversely chiral carboxylic acids can be converted with carboxy-protected enantiopure amino acids into the amides, or with enantiopure hydroxy carboxylic acids such as lactic acid into the corresponding chiral esters. The chirality of the amino acid or alcohol residue introduced in enantiopure form can then be utilized for separating the isomers by carrying out a separation of the diastereomers now present by crystallization or chromatography on suitable stationary phases, and then eliminating the included chiral moiety again by suitable methods.

A further possibility with some of the compounds of the invention is to employ diastereomerically or enantiomerically pure starting materials to prepare the framework structures. It is thus possible where appropriate also to employ other or simplified processes for purifying the final products. These starting materials have previously been prepared enantiomerically or diastereomerically pure by processes known from the literature. This may mean in particular that either enantioselective processes are employed in the synthesis of the basic structures, or else a separation of enantiomers (or diastereomers) is carried out at an early stage of the synthesis and not at the stage of the final products. A simplification of these separations can likewise be achieved by proceeding in two or more stages.

Acidic or basic products of the compound of the formula I may be in the form of their salts or in free form. Pharmacologically acceptable salts are preferred, for example alkali metal or alkaline earth metal salts such as hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, hemisulfates, all possible phosphates, and salts of amino acids, natural bases or carboxylic acids. Physiologically tolerated salts are prepared from compounds of the formula I able to form salts, including their stereoisomeric forms, in step c) of the process in a manner known per se. The compounds of the formula I form stable alkali metal, alkaline earth metal or, where appropriate, substituted

ammonium salts with basic reagents such as hydroxides, carbonates, bicarbonates, alcoholates and ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, trometamol or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. If the compounds of the formula I have basic groups, it is also possible to prepare stable acid addition salts with strong acids. Suitable for this purpose are both inorganic and organic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, hemisulfuric, phosphoric, methanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, 4-bromobenzenesulfonic, cyclohexylamidosulfonic, trifluoromethylsulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, acetic, oxalic, tartaric, succinic, glycerolphosphoric, lactic, malic, adipic, citric, fumaric, maleic, gluconic, glucuronic, palmitic, or trifluoroacetic acid.

The invention also relates to medicaments characterized by an effective content of at least one compound of the formula I and/or of a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I and/or an optionally stereoisomeric form of the compound of the formula I, together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive and/or further active ingredients and excipients.

By reason of the pharmacological properties, the compounds of the invention are suitable for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of all disorders which can be treated by inhibition of TAFIa. Thus, TAFIa inhibitors are suitable both for a prophylactic and for a therapeutic use in humans. They are suitable both for an acute treatment and for a long-term therapy. TAFIa inhibitors can be employed in patients suffering from impairments of wellbeing or diseases associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

These include myocardial infarction, angina pectoris and all other types of acute coronary syndrome, stroke, peripheral vascular disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, embolic or thrombotic events caused by cardiac arrhythmias, cardiovascular events such as restenosis following revascularization, angioplasty and similar procedures such as stent implantations and bypass operations. TAFIa inhibitors can additionally be employed in all procedures leading to contact of the blood with foreign surfaces such as, for example, for dialysis patients and patients

with indwelling catheters. TAFIa inhibitors can be employed to reduce the risk of thrombosis after surgical procedures such as knee and hip joint operations.

TAFIa inhibitors are suitable for the treatment of patients with disseminated intravascular coagulation, sepsis and other intravascular events associated with an inflammation. TAFIa inhibitors are additionally suitable for the prophylaxis and treatment of patients with atherosclerosis, diabetes and the metabolic syndrome and the sequelae thereof. Impairments of the hemostatic system (e.g. fibrin deposits) have been implicated in mechanisms leading to tumor growth and tumor metastasis, and for inflammatory and degenerative articular disorders such as rheumatoid arthritis and arthrosis. TAFIa inhibitors are suitable for slowing down or preventing such processes.

Further indications for the use of TAFIa inhibitors are fibrotic changes of the lung such as chronic obstructive lung disease, adult respiratory distress syndrome (ARDS) and of the eye such as fibrin deposits after eye operations. TAFIa inhibitors are also suitable for the prevention and/or treatment of scar formation.

The medicaments of the invention can be administered by oral, inhalational, rectal or transdermal administration or by subcutaneous, intraarticular, intraperitoneal or intravenous injection. Oral administration is preferred. It is possible for stents and other surfaces which come into contact with blood in the body to be coated with TAFIa inhibitors.

The invention also relates to a process for producing a medicament, which comprises making a suitable dosage form from at least one compound of the formula I with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier and, where appropriate, further suitable active ingredients, additives or excipients.

Suitable solid or pharmaceutical formulations are, for example, granules, powder, coated tablets, tablets, (micro)capsules, suppositories, syrups, solutions, suspensions, emulsions, drops or injectable solutions, and products with protracted release of active ingredient, in the production of which conventional aids such as carriers, disintegrants, binders, coating agents, swelling agents, glidants or

lubricants, flavorings, sweeteners and solubilizers are used. Excipients which are frequently used and which may be mentioned are magnesium carbonate, titanium dioxide, lactose, mannitol and other sugars, talc, milk protein, gelatin, starch, cellulose and its derivatives, animal and vegetable oils such as fish liver oil, sunflower, peanut or sesame oil, polyethylene glycol and solvents such as, for example, sterile water and monohydric or polyhydric alcohols such as glycerol.

The pharmaceutical products are preferably produced and administered in dosage units, where each unit comprises as active ingredient a particular dose of the compound of the invention of the formula I. In the case of solid dosage units such as tablets, capsules, coated tablets or suppositories, this dose can be up to about 1000 mg, but preferably about 50 to 300 mg and, in the case of injection solutions in ampoule form, up to about 300 mg but preferably about 10 to 100 mg.

The daily doses indicated for the treatment of an adult patient weighing about 70 kg are, depending on the activity of the compound of formula I, from about 2 mg to 1000 mg of active ingredient, preferably about 50 mg to 500 mg. However, in some circumstances, higher or lower daily doses may also be appropriate. The daily dose can be administered either by a single administration in the form of a single dosage unit or else a plurality of smaller dosage units or by multiple administration of divided doses at particular intervals.

TAFIa inhibitors can be administered both as monotherapy and in combination or together with all antithrombotics (anticoagulants and platelet aggregation inhibitors), thrombolytics (plasminogen activators of every type), other substances having profibrinolytic activity, antihypertensives, regulators of blood glucose, lipid-lowering agents and antiarrhythmics.

Examples

Final products are normally determined by mass spectroscopic methods (FAB-, ESI-MS) and ^{1}H-NMR; the main peak or two main peaks are indicated in each case. Temperatures are stated in degrees Celsius, RT means room temperature (21°C to 24°C). Abbreviations used are either explained or correspond to usual conventions. Unless stated otherwise, the LC/MS analyses were carried out under the following

conditions:

Method A: = method column: YMC Jsphere H80 20x2 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN: H_2O + 0.05% trifluoroacetic acid (TFA), gradient: 4:96 (0 min.) to 95:5 (2.0 min.) to 95:5 (2.4 min.) to 4:96 (2.45 min.) flow rate: 1.0 ml/min., temperature: 30°C.

Method B: column: YMC Jsphere 33x2.1 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN + 0.05% TFA: H_2O + 0.05% TFA, gradient: 5:95 (0 min.) to 95:5 (2.5 min.) to 95:5 (3.0 min.), flow rate: 1.3 ml/min., temperature: 30°C.

Method C: column: YMC Jsphere 33x2.1 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN + 0.08% formic acid: H_2O + 0.1% formic acid, gradient: 5:95 (0 min.) to 95:5 (2.5 min.) to 95:5 (3.0 min.), flow rate: 1.3 ml/min., temperature: 30°C.

Method D: column: YMC Jsphere 33x2.1 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN + 0.05% TFA: H_2O + 0.05% TFA, gradient: 5:95 (0-0.5 min.) to 95:5 (3.5 min.) to 95:5 (4.0 min.), flow rate: 1.3 ml/min., temperature: 30°C.

Method E: column: YMC Jsphere 33x2.1 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN + 0.05% TFA: H_2O + 0.05% TFA, gradient: 2:98 (0-1.0 min.) to 95:5 (5.0 min.) to 95:5 (6.2 min.), flow rate: 1.0 ml/min., temperature: 30°C.

Method F: column: YMC Jsphere 33x2.1 mm, packing material 4 µm, mobile phase: CH_3CN + 0.05% TFA: H_2O + 0.05% TFA, gradient: 5:95 (0 min.) to 95:5 (3.4 min.) to 95:5 (4.4 min.), flow rate: 1.0 ml/min., temperature: 30°C.

Unless indicated otherwise, chromatographic separations were carried out on silica gel with ethyl acetate/heptane mixtures as mobile phase. Preparative separations on reversed phase (RP) silica gel (HPLC) were, unless indicated otherwise, carried out under the following conditions: column Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5µm, mobile phase A: H_2O + 0.1% TFA, phase B: 80% acetonitrile + 0.1% TFA, flow rate 25 ml/min., 0-7 min. 100% A , 7-22 min. to 100% B, 22-30 min. 100% B, 30-33 min. to 100% A, 33-35 min. 100% A.

Evaporation of solvents normally took place under reduced pressure in a rotary evaporator at 35°C to 45°C.

Example 1

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid hydrochloride

Example 1a)

tert-Butyl (R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-carbamate

1-Hydroxybenzotriazole hydrate (1.685 g, 11 mmol) and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 2.270 g, 11 mmol) were successively added to a solution of N-Boc-D-phenylalanine (2.653 g, 10 mmol) in tetrahydrofuran (THF) (80 ml) and stirred at RT for 2 h. Subsequently, isoamylamine (1.162 ml, 10 mmol) was added, and stirring was continued at RT. Leaving to stand overnight was followed by filtration, concentration of the filtrate, taking up in ethyl acetate, renewed filtration, successive washing with saturated $NaHCO_3$ solution and 1N HCl, and the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated.

LC/MS data: R_t(min.) 1.568; calculated (calc.): $[M+H]^+$ = 335.47, found (found): 235.15 (- tert-butyloxycarbonyl during the measurement) (Method A)

Example 1b)

(R)-2-Amino-N-(3-methyl-butyl)-3-phenyl-propionamide

A solution of the crude product from Example 1a) (2.710 g, 8.103 mmol) in dichloromethane/trifluoroacetic acid (TFA) (60 ml, 1:1 v/v) was stirred at RT for 30 min. The solution was concentrated, taken up in ethyl acetate and washed with 1N HCl. The aqueous phase was made weakly alkaline with potassium hydroxide and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated.

LC/MS data: R_t(min) 0.978; calc.: $[M+H]^+$ = 235.35 found: 235.15 (method A)

Example 1c)

tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexanoate

The crude product from Example 1b) (1.380 g, 5.889 mmol) was added to a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (0.955 g, 5.889 mmol) in dimethylformamide (DMF) (21 ml) and stirred at RT for 1h. Then triethylamine (1.633 ml, 11.780 mmol) and tert-butyl (S)-2-amino-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate hydrochloride (1.996 g, 5.889 mmol) were added, and the mixture was left to stand at RT overnight. The solution was concentrated and partitioned between water and ethyl acetate, and the organic phase was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The resulting crude

product was purified by preparative HPLC.

LC/MS data: R_t(min) 1.757; calc.: $[M+H]^+$ = 563.76 found: 563.35 (method A)

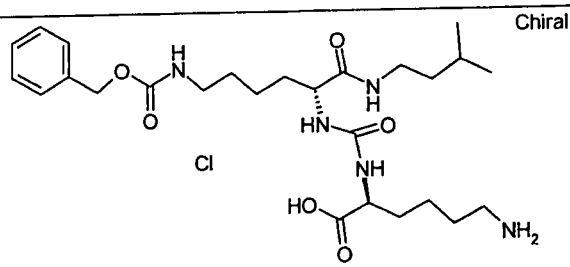
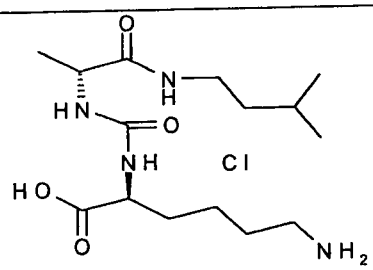
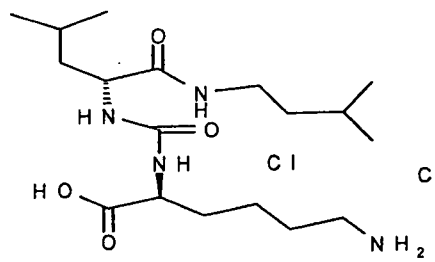
Example 1d)

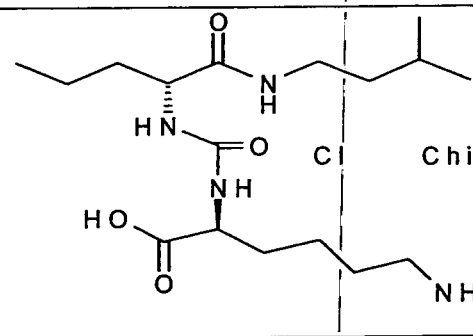
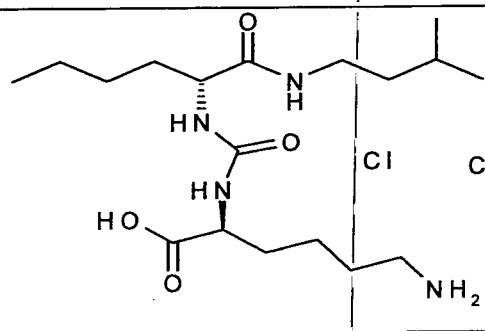
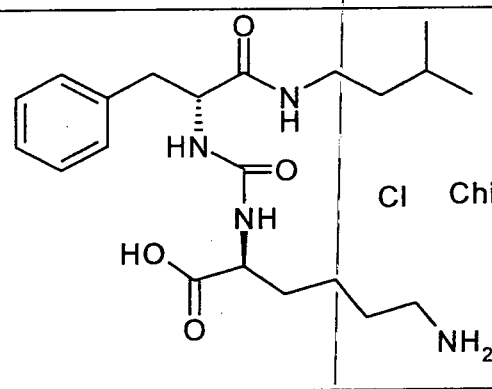
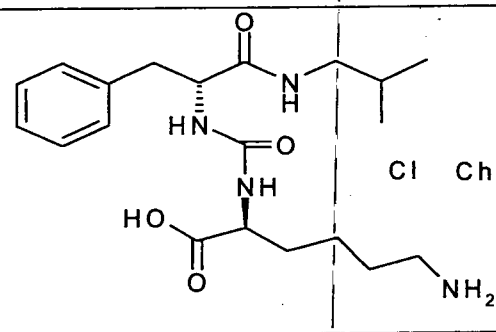
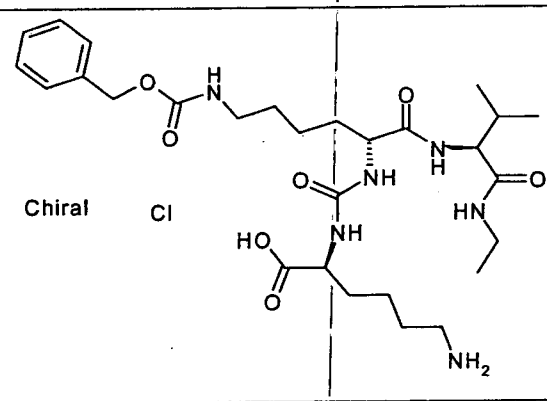
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid hydrochloride

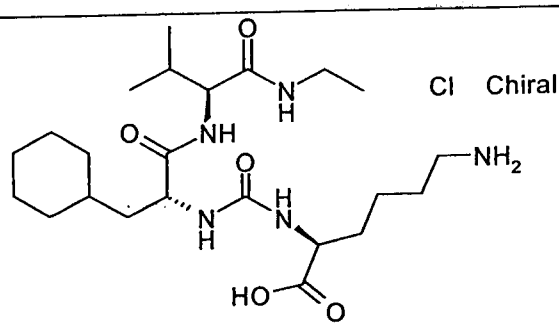
The product from Example 1c) (0.500 g, 0.889 mmol) was dissolved in dichloromethane/TFA (10 ml,1:1, v/v) and stirred at RT for 2 h. The solution was concentrated and purified by preparative HPLC. The combined product fractions were mixed with 2N HCl, concentrated and freeze dried.

LC/MS data: R_t(min) 0.971; calc.: $[M+H]^+$ = 407.54 found: 407.30 (method A)

The following examples were prepared in analogy to Example 1:

Example	Formula	LC/MS method	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ found
2	 Chiral	A	1.067 min	522.66	522.35
3	 Chiral	A	0.788 min	331.43	331.25
4	 Chiral	A	0.974 min	373.51	373.25

5		A	0.931 min	359.48	359.25
6		A	0.980 min	373.51	373.25
7		A	1.021 min	407.53	407.25
8		A	0.943 min	393.5	393.25
9		A	1.052 min	579.71	579.35

10	 Cl Chiral	A	1.042 min	470.63	470.35

Example 11

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid

Example 11a)

(R)-2-Amino-3-cyclohexylpropanoic acid trifluoroacetate

5 ml of TFA were added to a solution of (R)-N-Boc-2-amino-3-cyclohexylpropanoic acid (3.0 g, 11.1 mmol) in 20 ml of CH_2Cl_2, and the mixture was stirred at RT overnight. After deprotection was complete, the CH_2Cl_2 was evaporated off, and the remaining solid was mixed with 50 ml of H_2O and lyophilized. Yield: 2.84 g (90%) of (R)-2-amino-3-cyclohexylpropanoic acid trifluoroacetate as colorless solid.

Example 11b)

tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexanoate

Commercial tert-butyl (S)-2-amino-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate hydrochloride (1.95 g, 5.75 mmol) was mixed in 30 ml of DMF with NEt_3 (0.8 ml, 5.754 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.933 g, 5.754 mmol) and stirred at RT for 30 min. Then (R)-2-amino-3-cyclohexylpropanoic acid trifluoroacetate (1.64 g, 5.754 mmol) and NEt_3 (1.6 ml, 11.5 mmol) were added, and the mixture was heated at 80°C until the imidazolide formed as intermediate was completely converted. The product was purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/MeOH gradient). Yield: 2.1 g (73%) of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexylethyl)-ureido]-hexanoate.

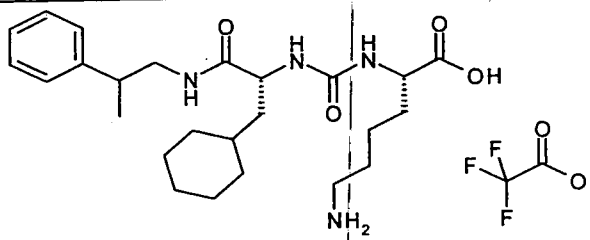
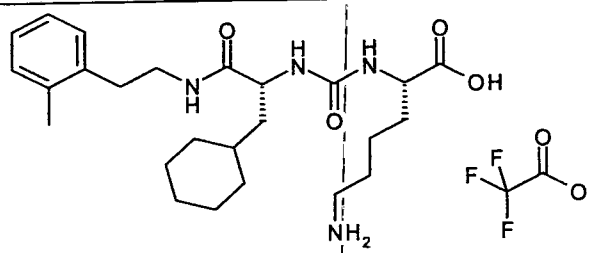
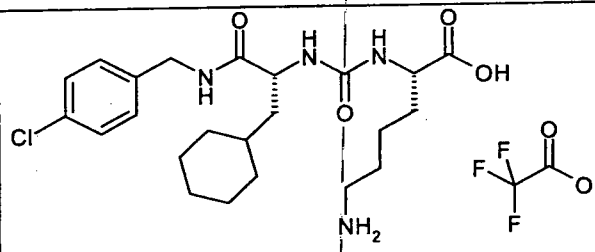
Example 11c)

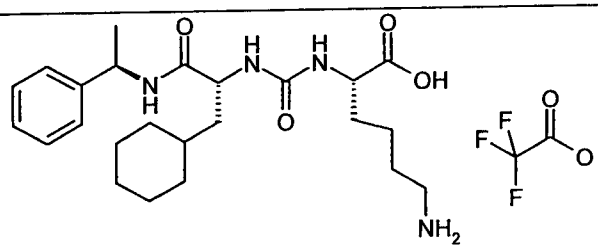
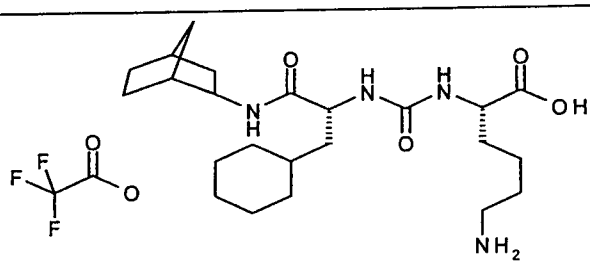
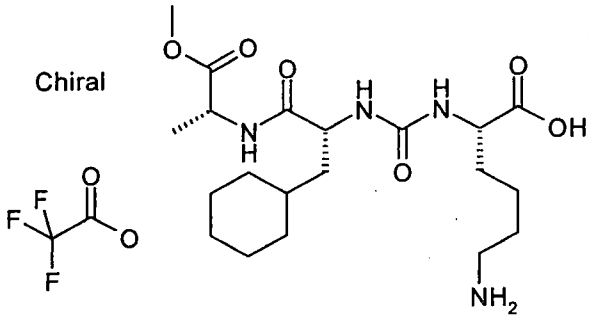
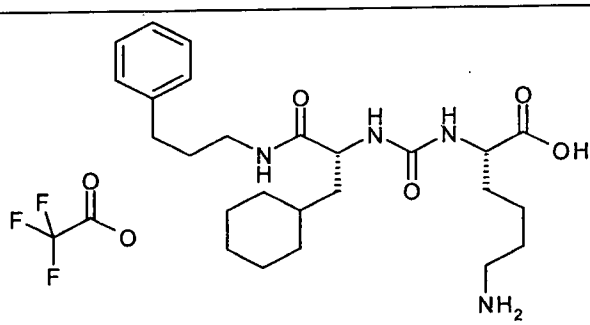
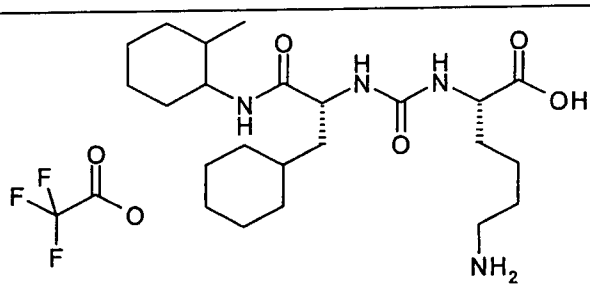
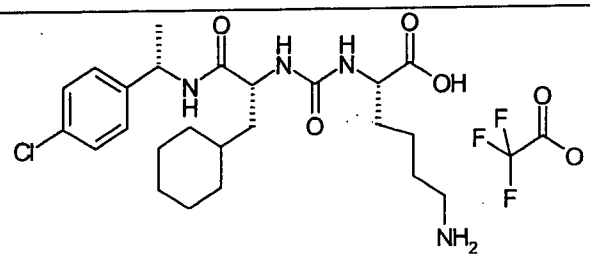
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid trifluoroacetate

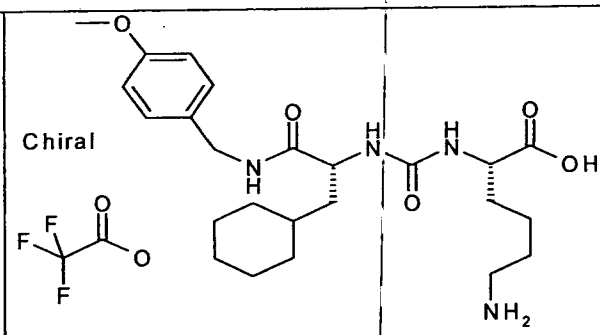
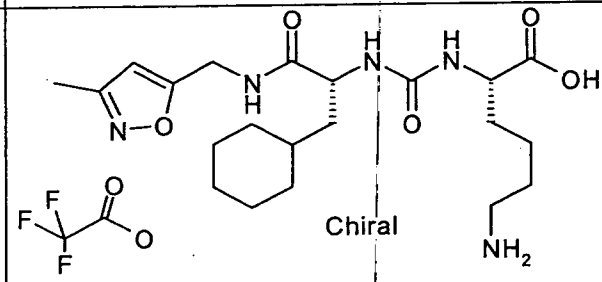
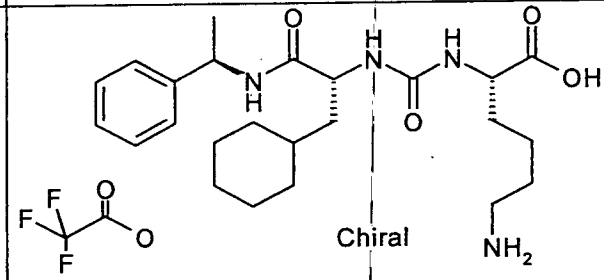
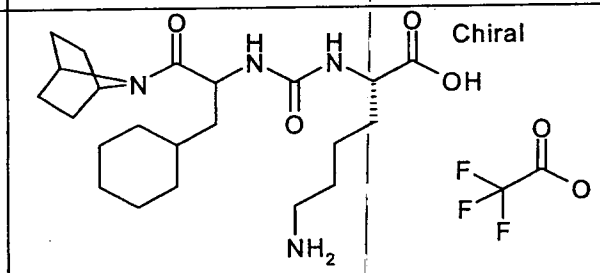
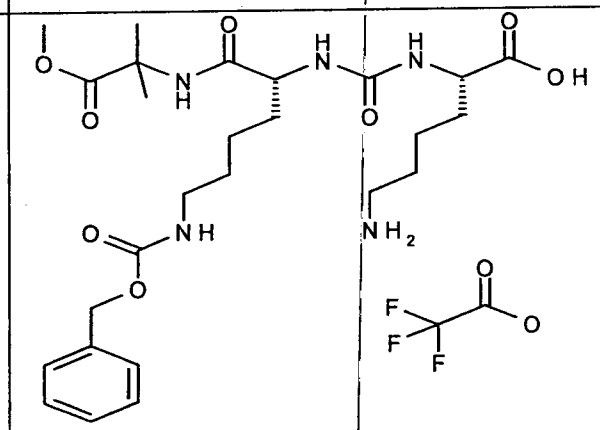
N-Methylmorpholine (53 µl, 0.48 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (28 mg, 0.208 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

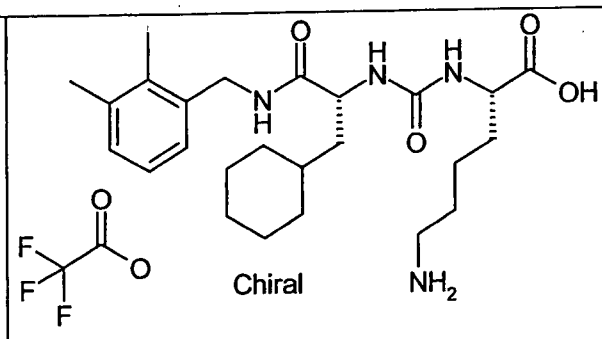
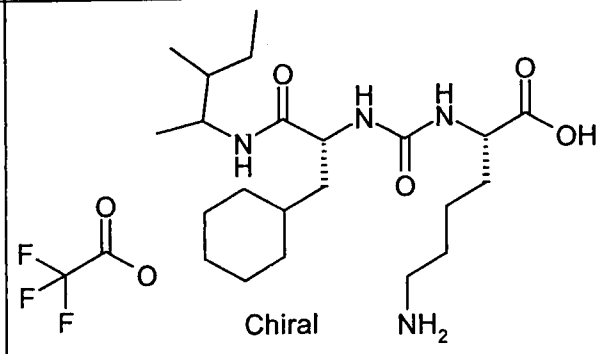
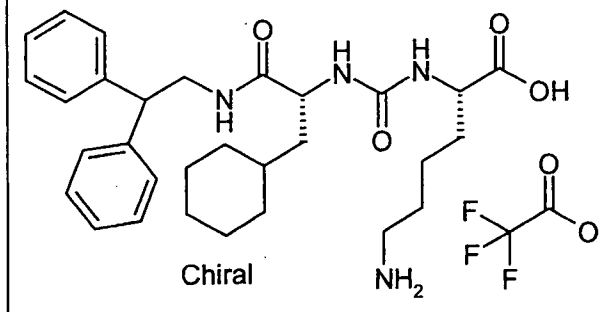
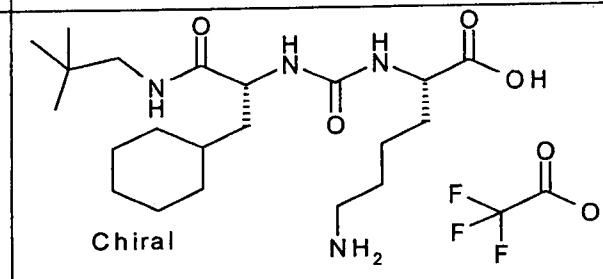
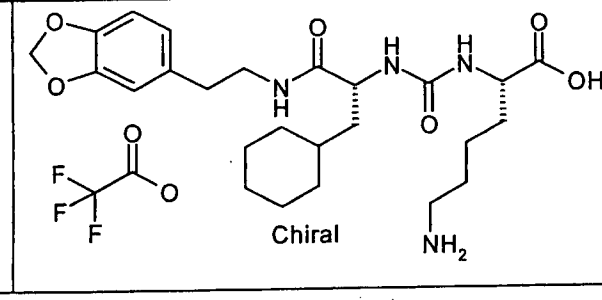
(36.8 mg, 0.192 mmol) were added in the stated sequence to a solution of tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-[3-((R)-1-carboxy-2-cyclohexyl-ethyl)-ureido]-hexanoate (80 mg, 0.16 mmol) and 2,4-difluorobenzylamine (22.9 mg, 0.16 mmol) in 3 ml of CH_2Cl_2 and 1 ml of DMF, and the mixture was stirred at RT for about 14 h. Extraction with CH_2Cl_2/H_2O, drying of the organic phase with $MgSO_4$ and evaporation afforded tert-butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoate as crude product. The entire crude product was dissolved in 4 ml of CH_2Cl_2, 1 ml of TFA was added and, after 4 h, a further 0.5 ml of TFA was added, and deprotection was carried out at RT for about 10 h. Purification of the deprotected crude product by preparative HPLC afforded 25 mg (27%) of (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluorobenzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid trifluoroacetate.

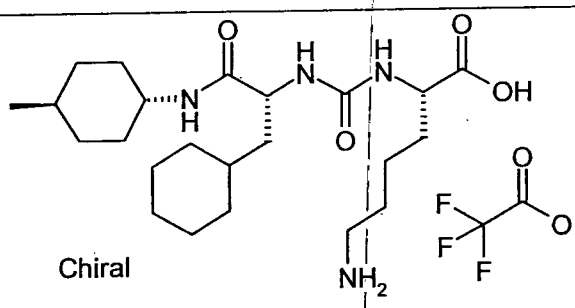
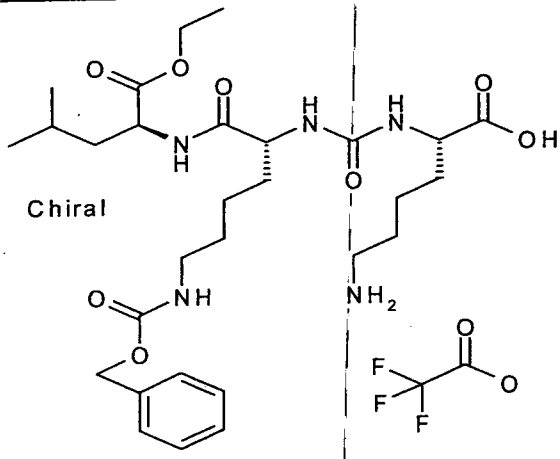
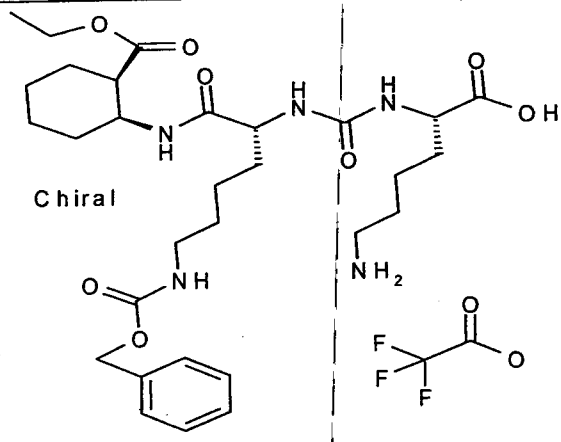
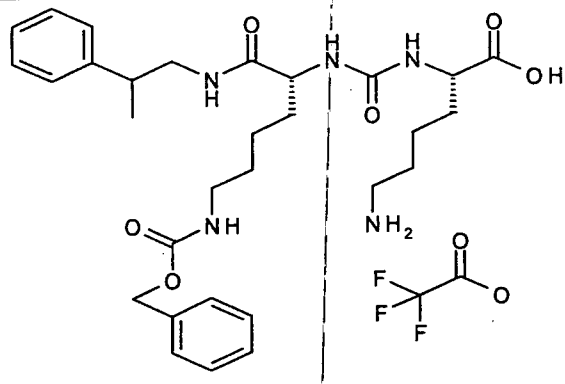
The following examples were prepared in analogy to Example 11::

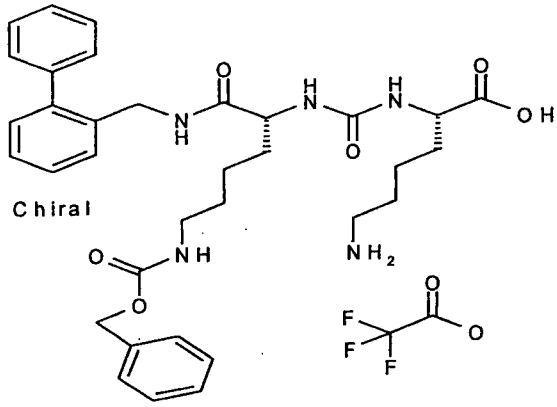
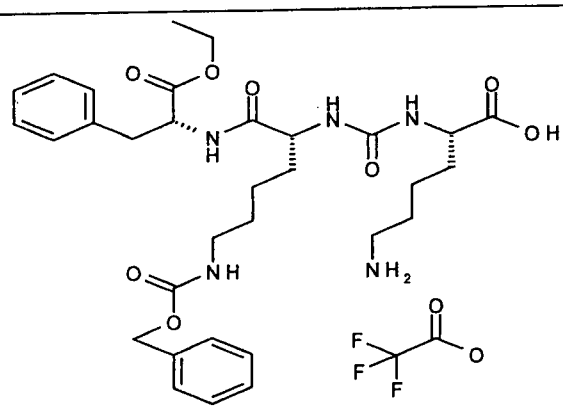
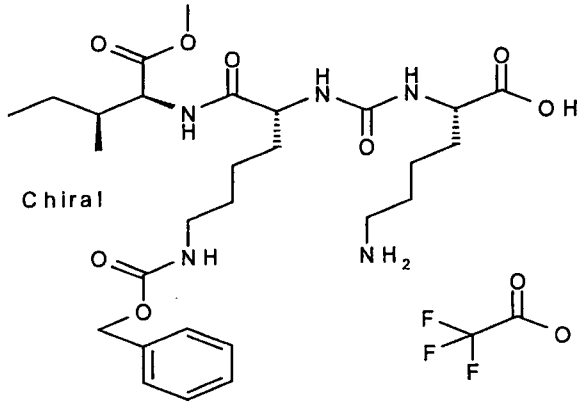
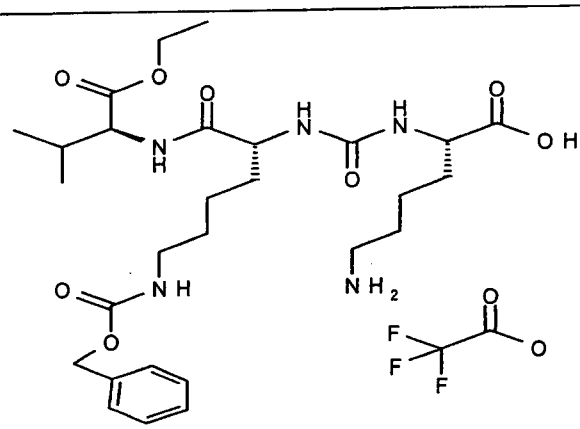
Example	Formula	LC/MS Method	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ found
12		B	1.33 min	461.31	461.28
13		B	1.33 min	461.31	461.29
14		B	1.50 min	467.24	467.43

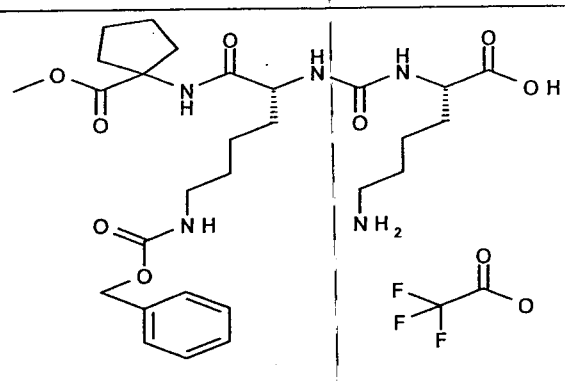
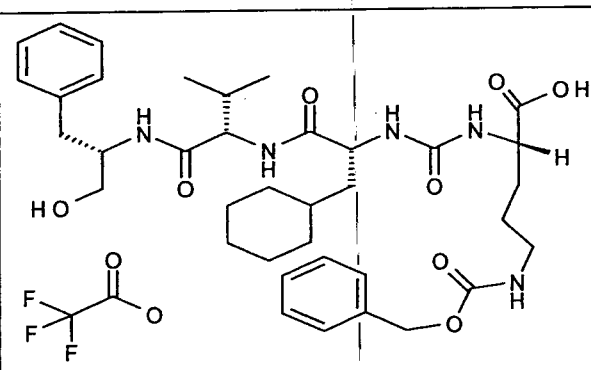
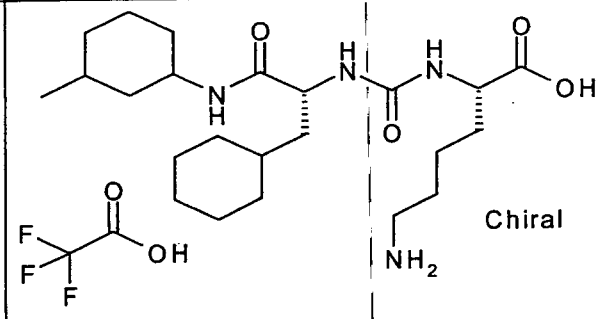
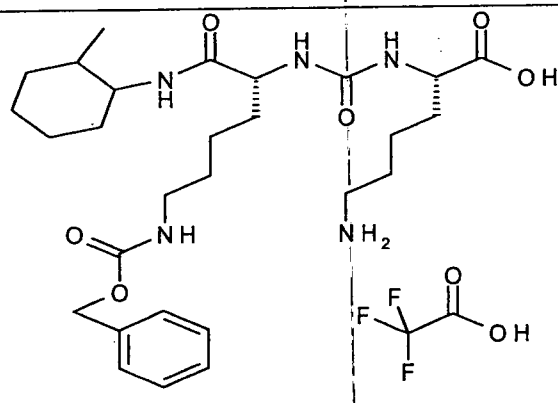
15		B	1.33 min	447.29	447.25
16		B	1.33 min	437.31	437.27
17		1H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): 13.0-12.0 (br., 1H), 8.38 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.80-1.05 (m, 22H), 0.95-0.78 (m, 2H).			
18		B	1.34 min	461.31	461.29
19		B	1.31 min	439.32	439.31
20		B	1.35 min	481.25	481.23

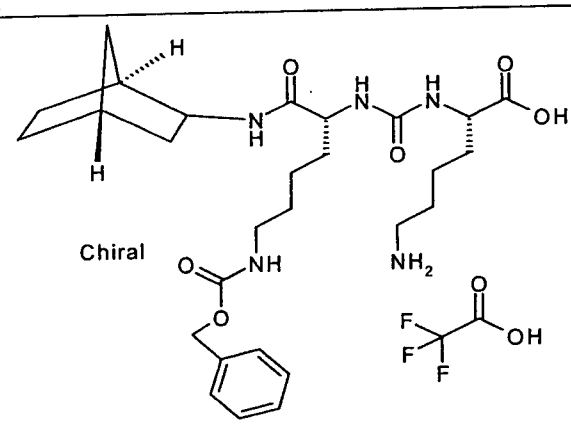
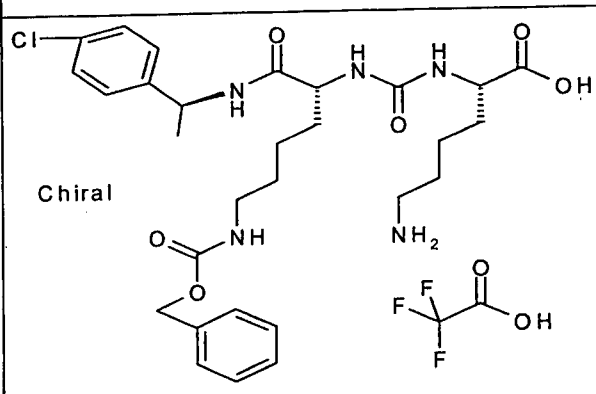
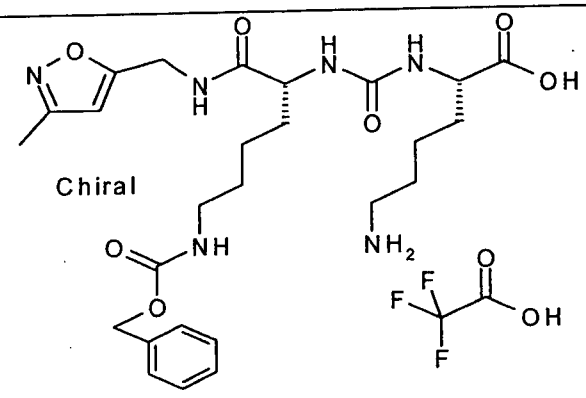
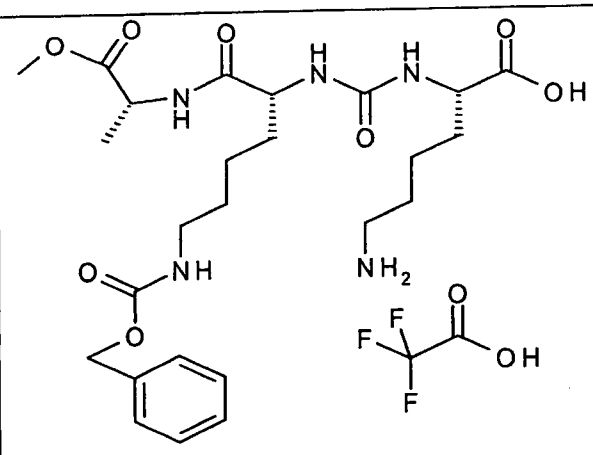
21		B	1.24 min	463.29	463.28
22		B	1.12 min	438.27	438.27
23		B	1.31 min	447.29	447.27
24		B	1.18 min	423.29	423.32
25		B	1.15 min	552.30	552.21

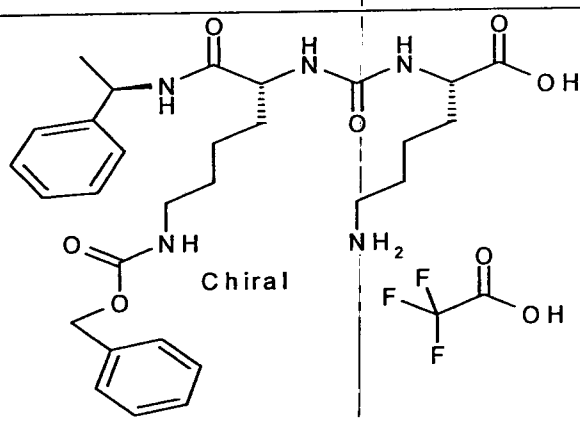
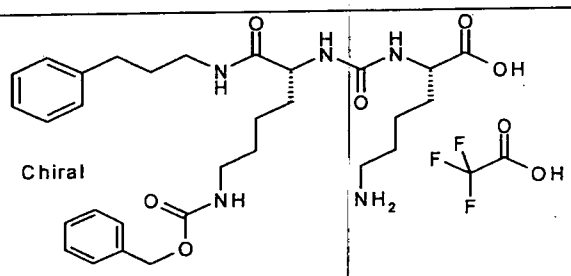
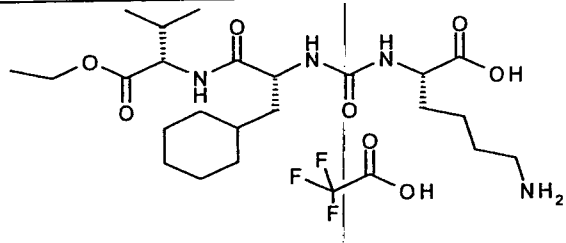
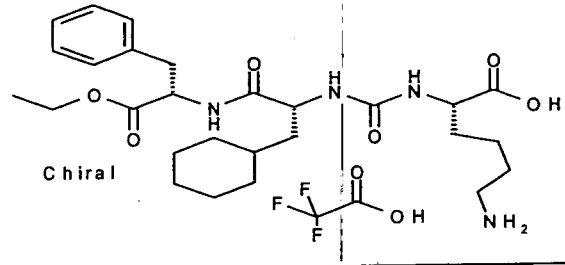
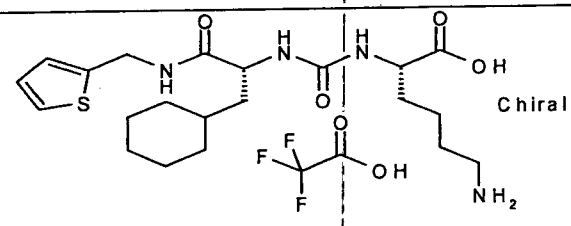
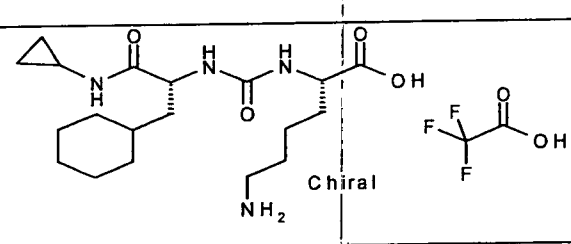
26		B	1.35 min	461.31	461.30
27		B	1.33 min	427.33	427.33
28		B	1.46 min	523.32	523.34
29		B	1.23 min	413.31	413.31
30		B	1.28 min	491.28	491.29

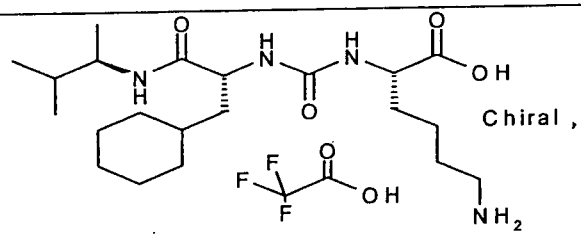
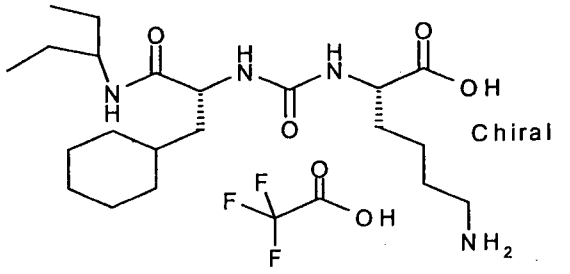
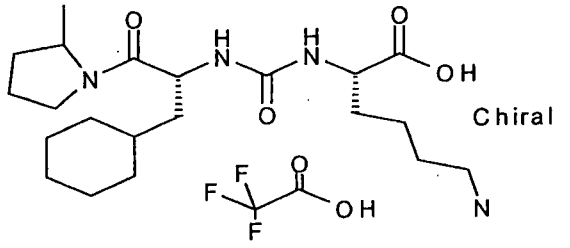
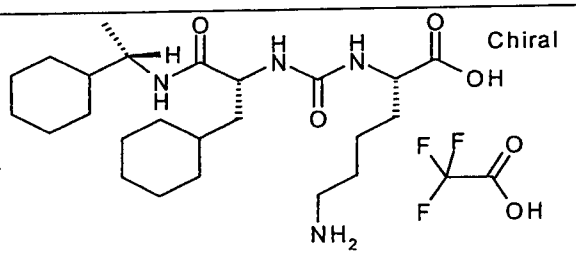
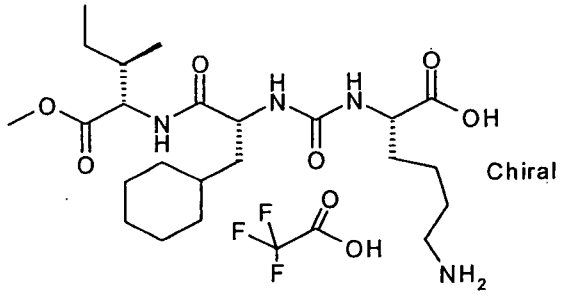
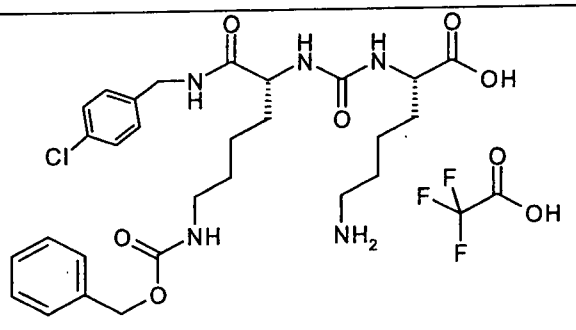
31	 Chiral	B	1.35 min	439.32	439.32
32	 Chiral	B	1.35 min	594.35	594.29
33	 Chiral	B	1.33 min	606.35	606.31
34		B	1.33 min	570.32	570.26

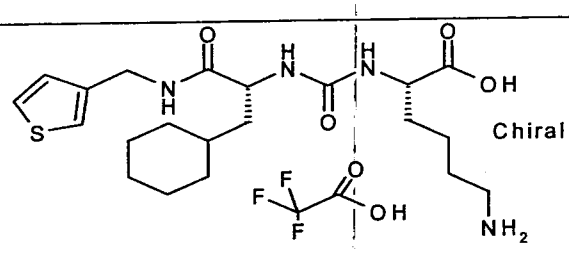
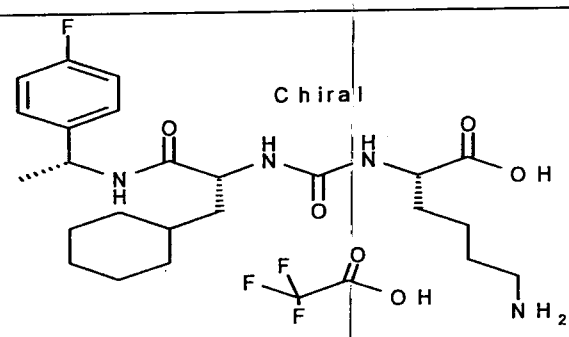
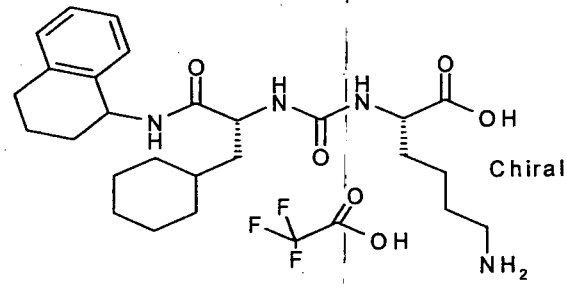
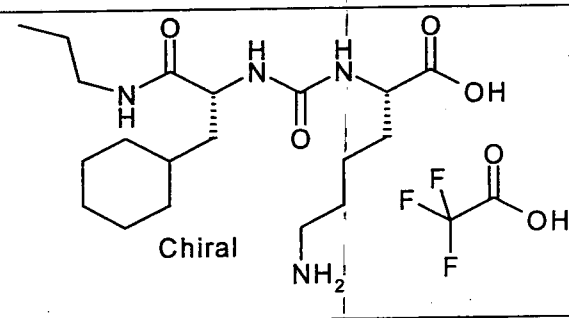
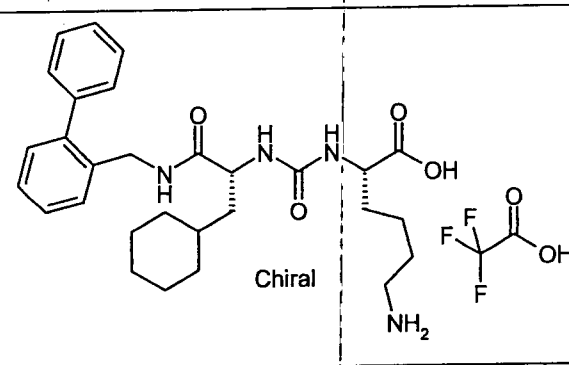
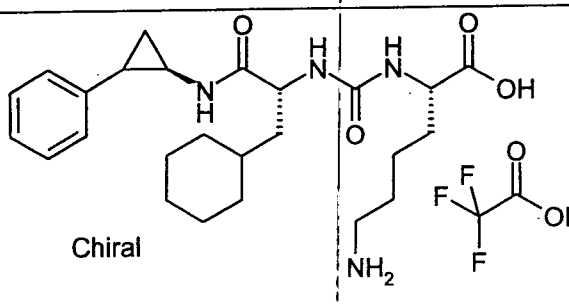
35	 Chiral	B	1.43 min	618.32	618.24
36		B	1.37 min	628.33	628.26
37	 Chiral	B	1.30 min	580.33	580.25
38		B	1.28 min	580.33	580.23

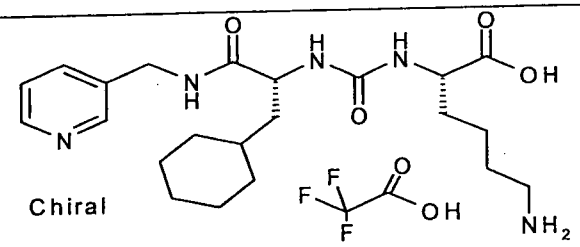
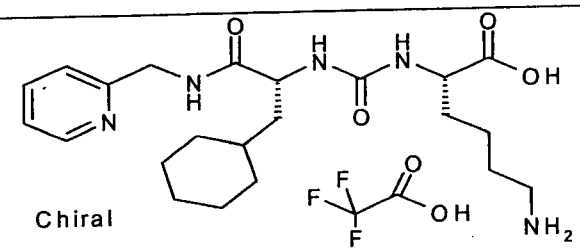
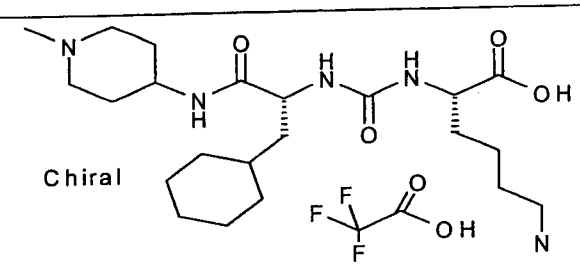
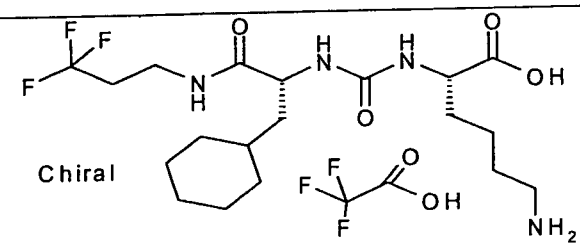
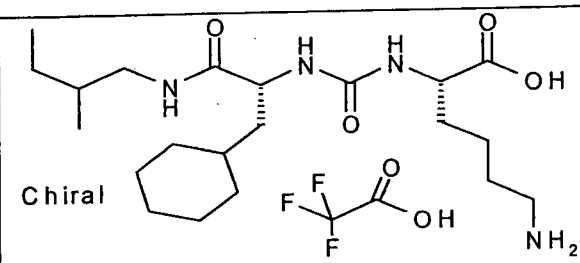
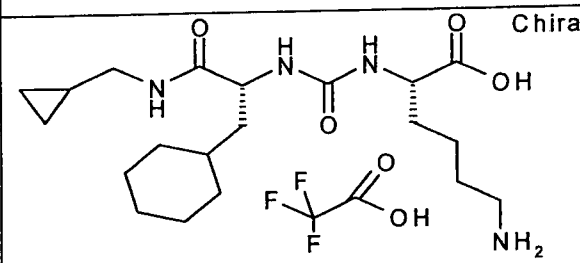
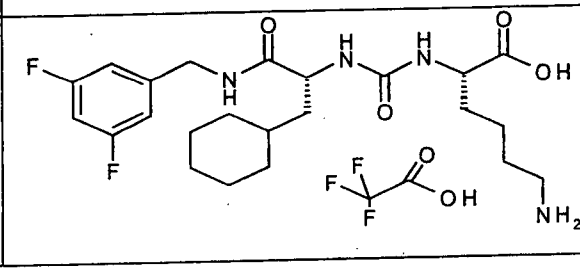
39		B	1.23 min	578.32	578.29
40		B	1.84 min	696.39	696.40
41		B	1.33 min	439.32	439.31
42		B	1.30 min	548.34	548.43

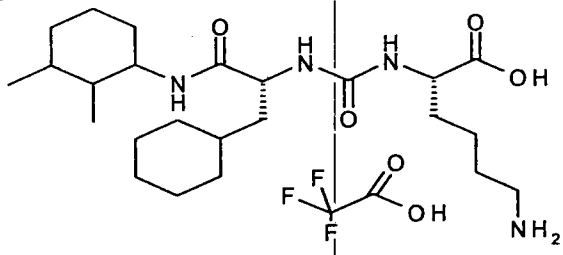
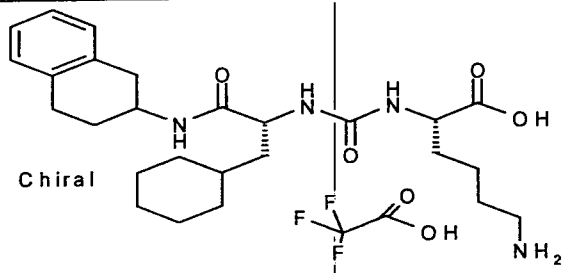
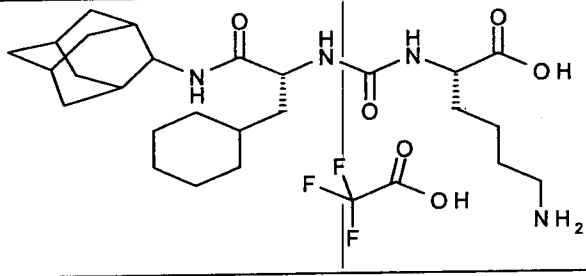
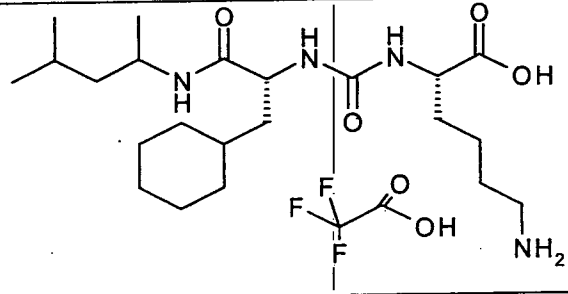
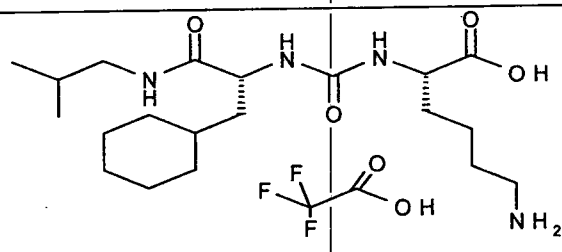
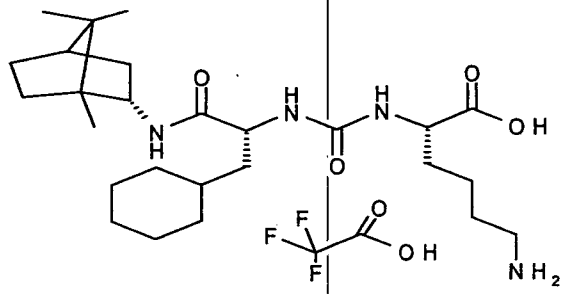
43		C	1.45 min	544.31	544.32 $[M-H]^-$
44		B	1.37 min	590.27	590.44
45		B	1.12 min	547.28	547.40
46		B	1.18 min	538.28	538.35

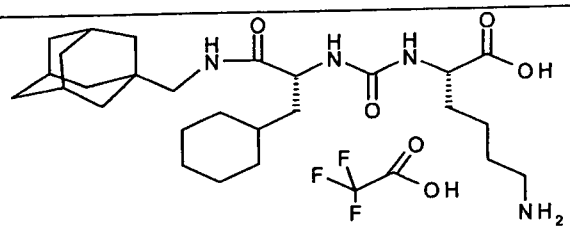
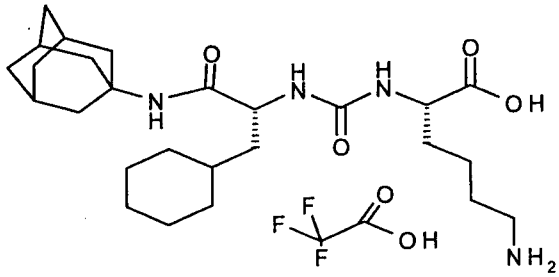
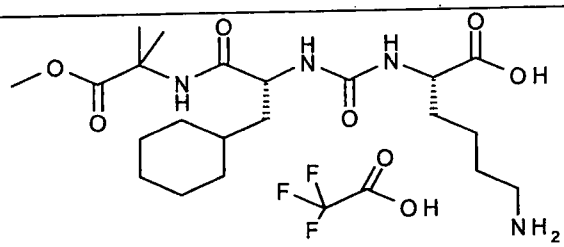
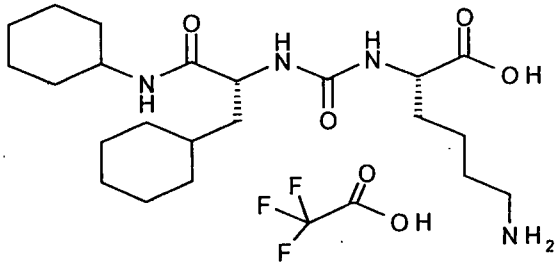
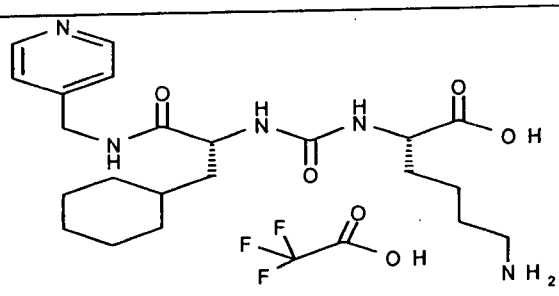
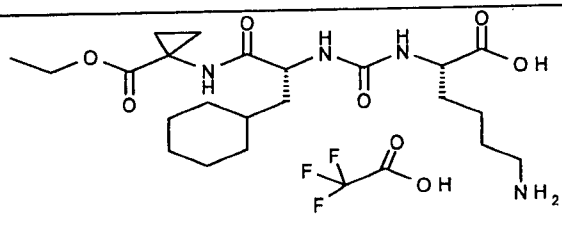
47		B	1.30 min	556.31	556.35
48		B	1.38 min	570.32	570.47
49		B	1.29 min	471.31	471.42
50		B	1.37 min	519.31	519.35
51		B	1.20 min	439.23	439.30
52		B	1.03 min	383.26	383.33

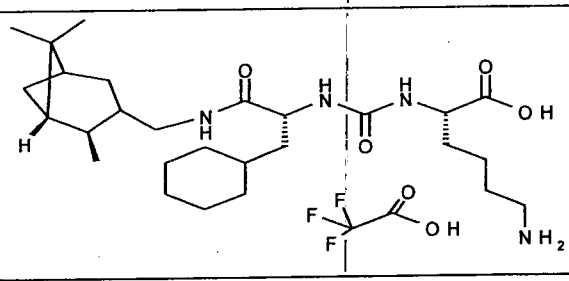
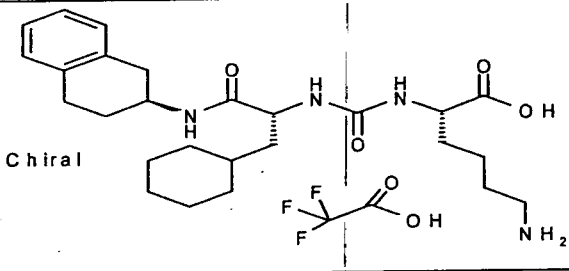
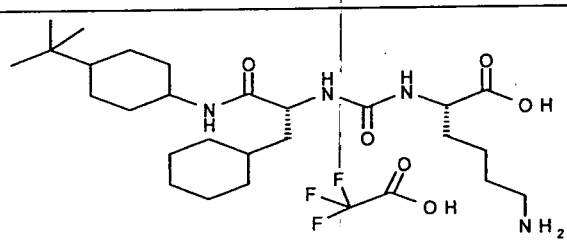
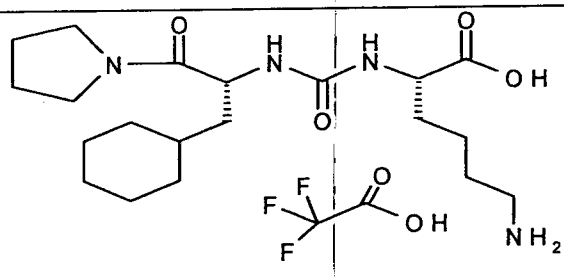
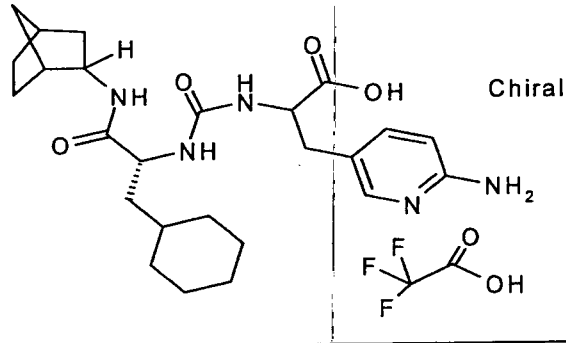
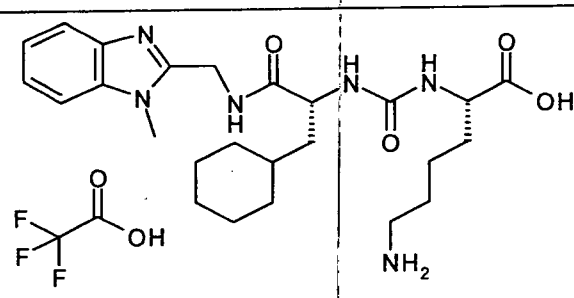
53		B	1.23 min	413.31	413.37
54		B	1.21 min	413.31	413.37
55		B	1.17 min	411.29	411.37
56		B	1.36 min	453.34	453.40
57		B	1.29 min	471.31	471.43
58		B	1.38 min	576.25	576.45

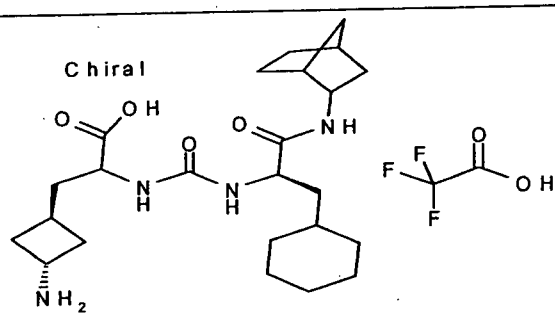
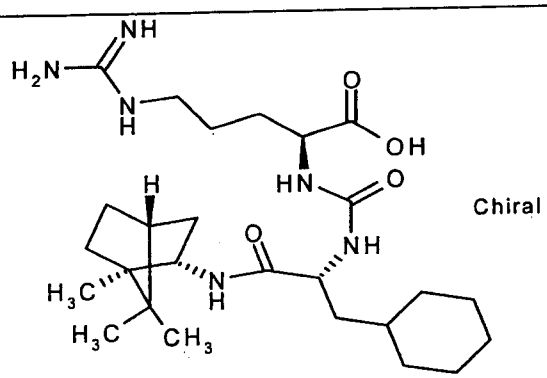
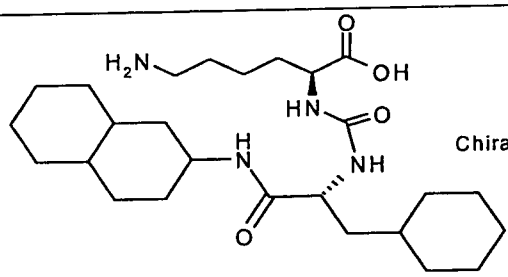
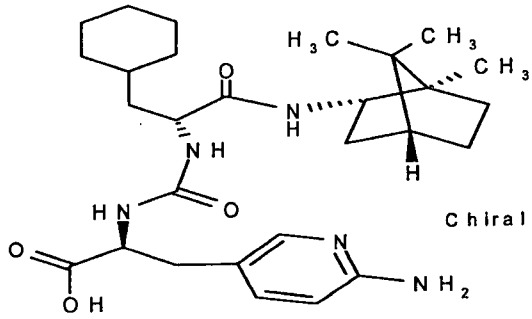
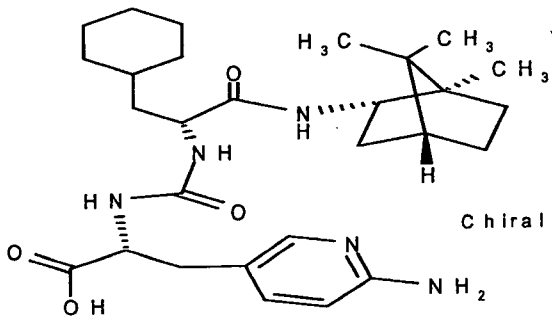
59		B	1.22 min	439.23	439.31
60		B	1.30 min	465.28	465.36
61		B	1.35 min	473.31	473.38
62		B	1.11 min	385.28	385.35
63		B	1.42 min	509.31	509.36
64		B	1.33 min	459.29	459.36

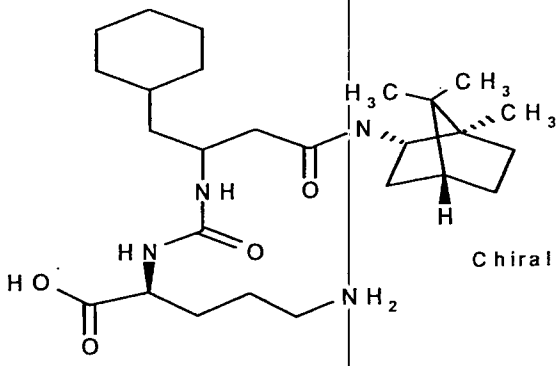
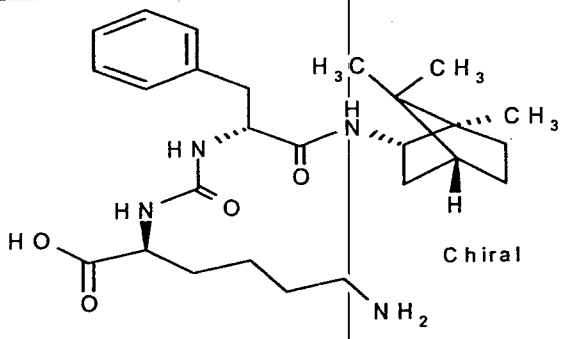
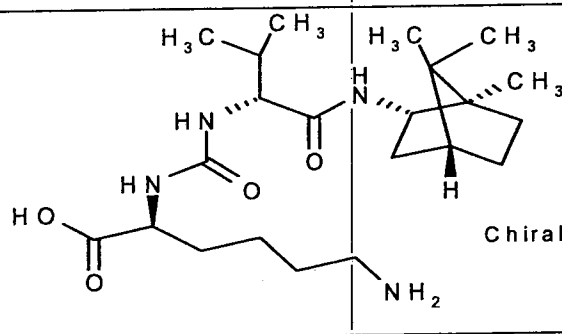
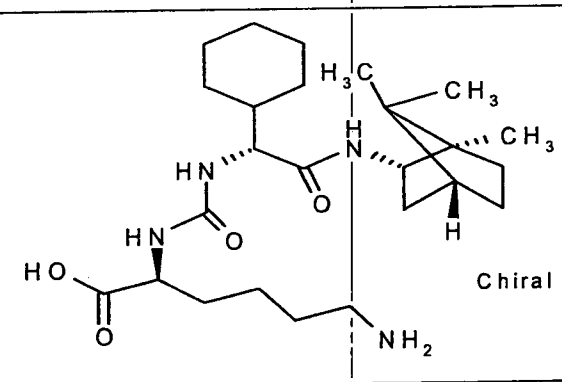
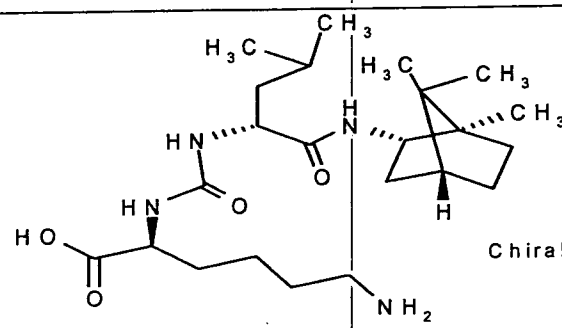
65	 Chiral	B	0.95 min	434.27	434.38
66	 Chiral	B	0.87 min	434.27	434.38
67	 Chiral	B	0.82 min	440.32	440.44
68	 Chiral	B	1.18 min	439.25	439.33
69	 Chiral	B	1.26 min	413.31	413.39
70	 Chiral	B	1.22 min	397.28	397.35
71		B	1.29 min	469.26	469.29

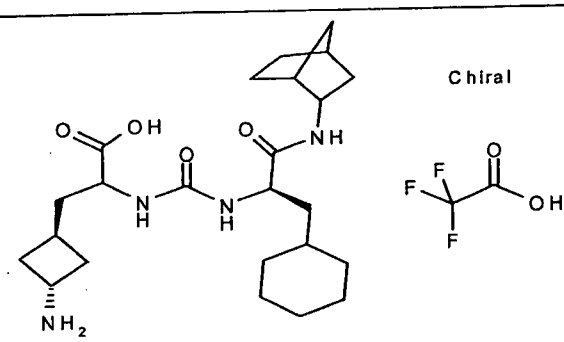
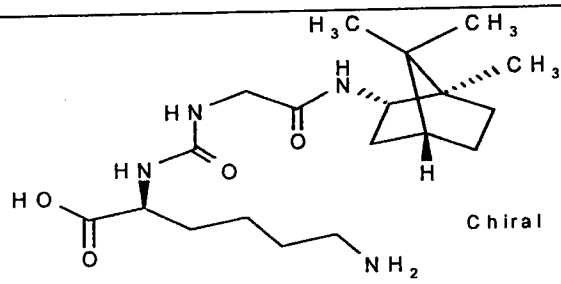
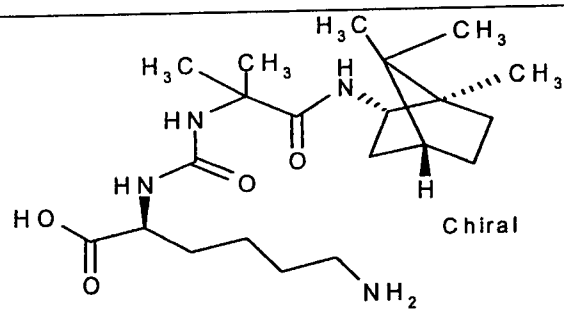
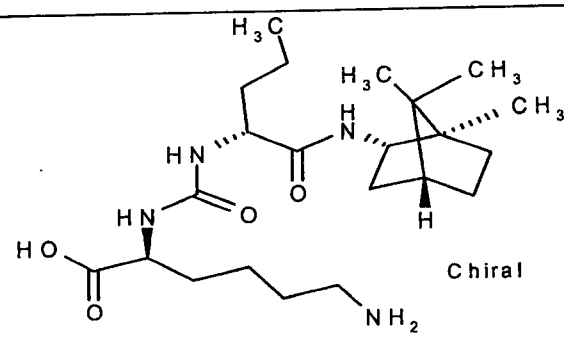
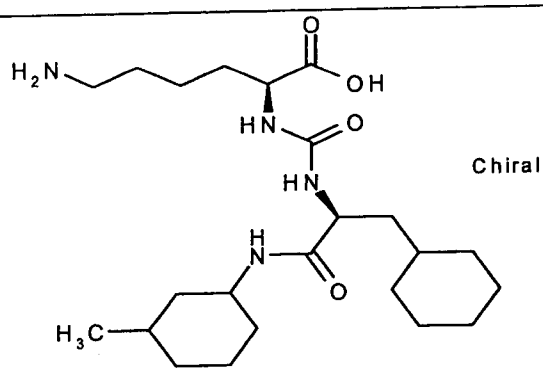
72		C	1.54-1.60	451.33	451.35 $[M-H]^-$
73		B	1.38 min	473.31	473.31
74		C	1.58-1.72	475.33 $[M-H]^-$	475.32 $[M-H]^-$
75		C	1.46 min	425.31 $[M-H]^-$	425.35 $[M-H]^-$
76		C	1.33 min	397.28 $[M-H]^-$	397.24 $[M-H]^-$
77		C	1.60 min	477.34 $[M-H]^-$	477.36 $[M-H]^-$
		500 MHz - ^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.88 (s, br, 3H), 7.63 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.78-1.46 (m, 22H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.79			

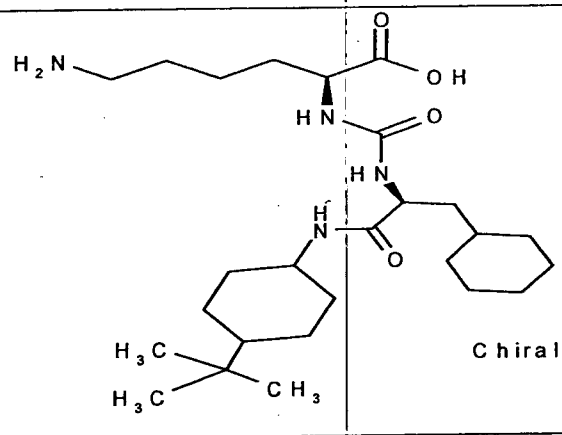
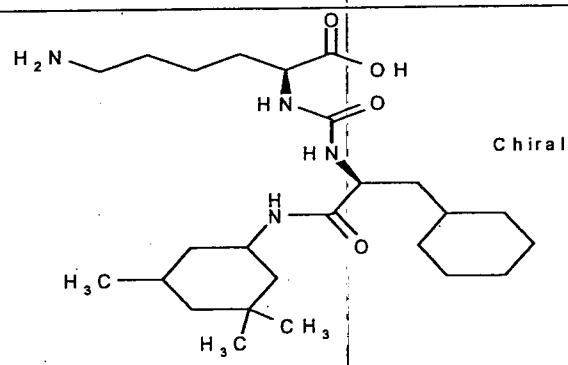
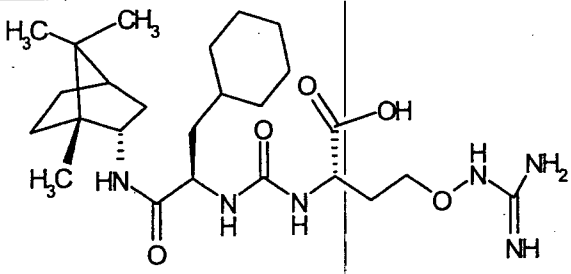
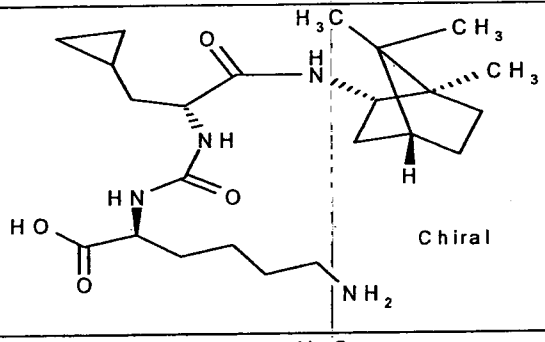
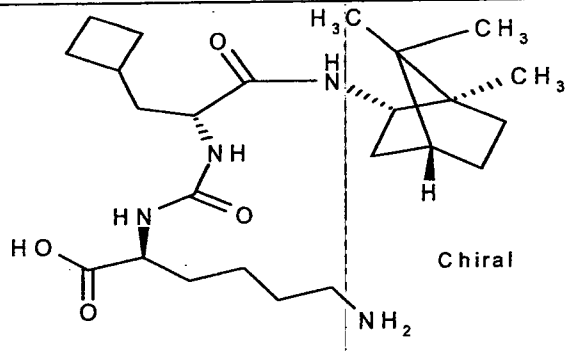
		(s, 3H), 0.68 (s, 3H)			
78		C	1.64 min	489.34 $[M-H]^-$	489.27 $[M-H]^-$
79		C	1.61 min	475.32 $[M-H]^-$	475.25 $[M-H]^-$
80		C	1.34 min	441.27 $[M-H]^-$	441.35 $[M-H]^-$
81		C	1.43 min	423.30 $[M-H]^-$	423.44 $[M-H]^-$
82		B	0.94 min	434.28	434.28
83		C	1.28 min	453.27 $[M-H]^-$	453.33 $[M-H]^-$

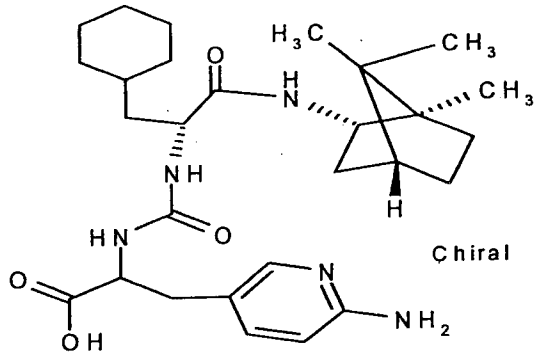
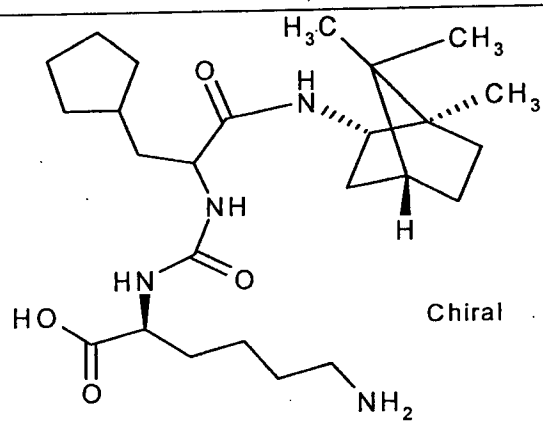
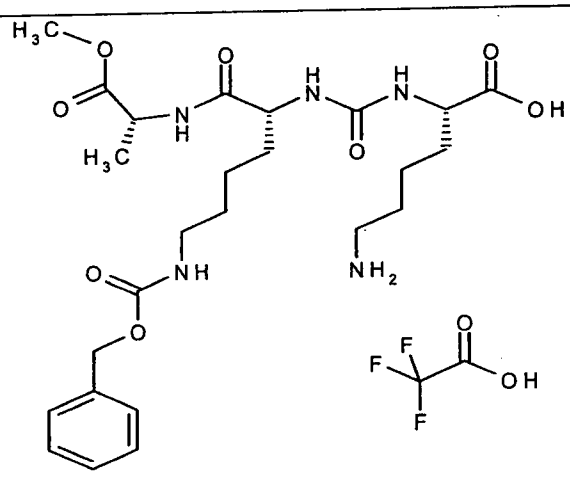
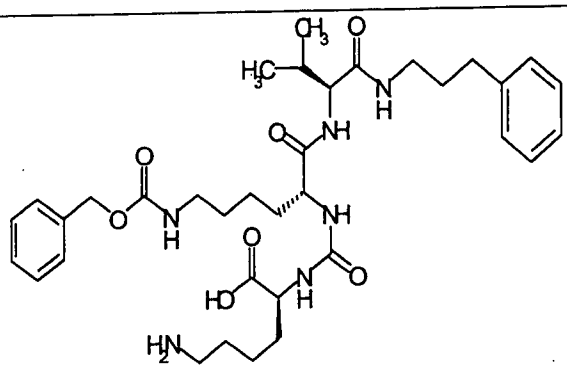
84		C	1.72 min	491.36 $[M-H]^-$	491.38 $[M-H]^-$
85		C	1.55 min	471.30 $[M-H]^-$	471.30 $[M-H]^-$
86		C	1.68 min	479.36 $[M-H]^-$	479.47 $[M-H]^-$
87		B	1.15 min	397.28	397.33
88		B	1.38 min	472.29	472.32
89		B	1.06 min	487.30	487.38

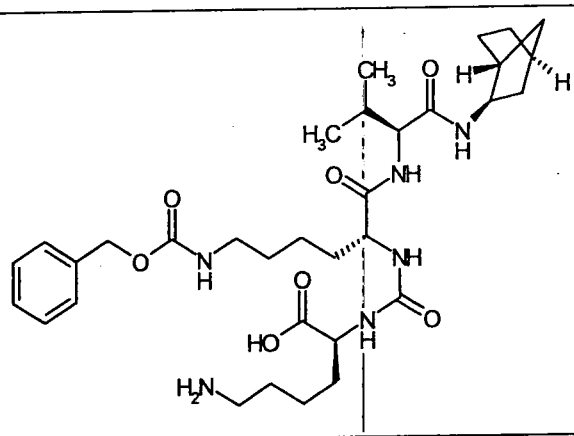
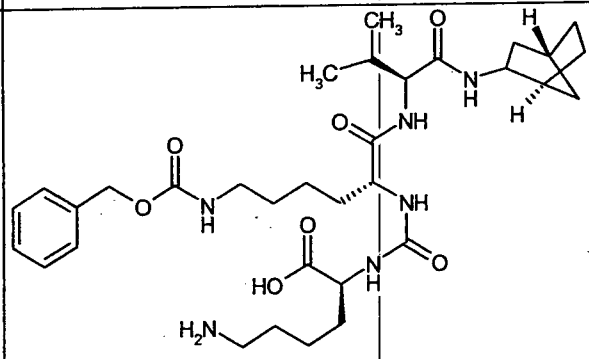
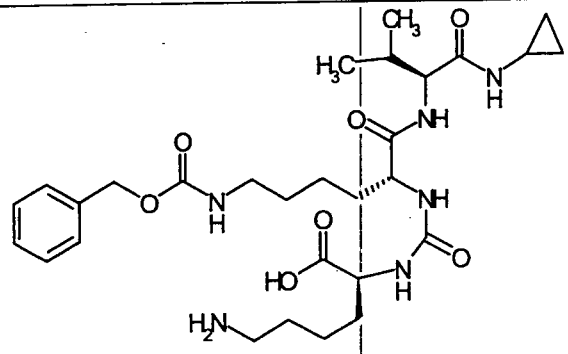
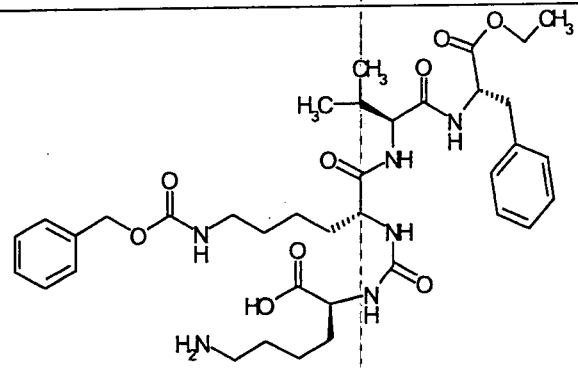
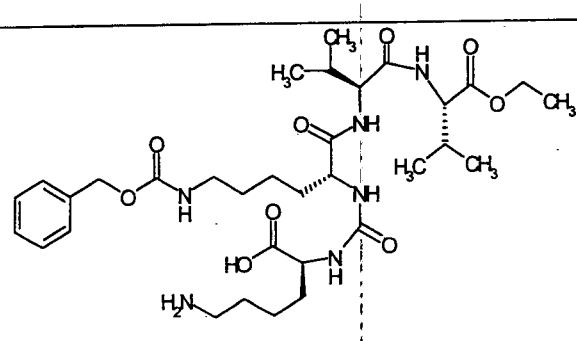
90		C	1.48 min	447.30 $[M-H]^-$	447.40 $[M-H]^-$
91		D	2.13 min	507.37	507.40
92		D	2.16 min	479.36	479.36
93		A	1.21 min	514.69	514.45
94		A	1.20 min	514.69	514.45
		400 MHz - ^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ = 7.93 (s, br, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 8H), 1.42-1.02 (m, 8H), 0.90-0.77 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H),			

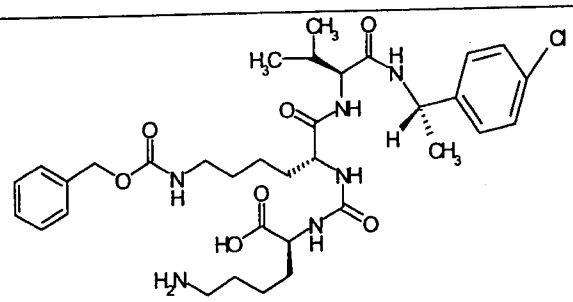
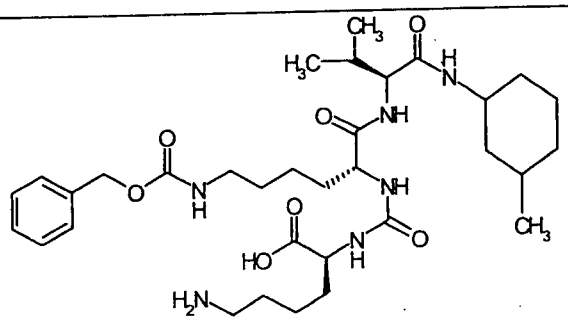
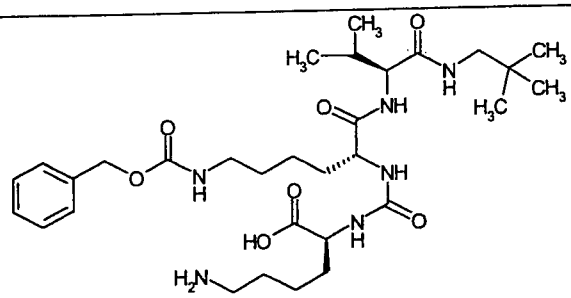
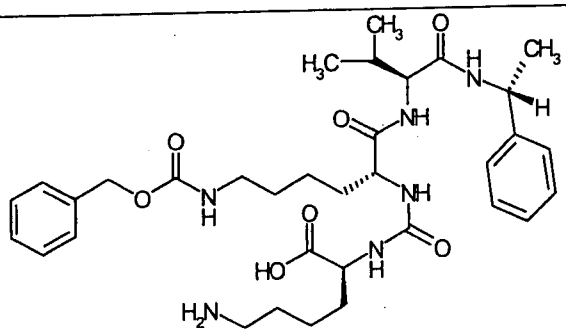
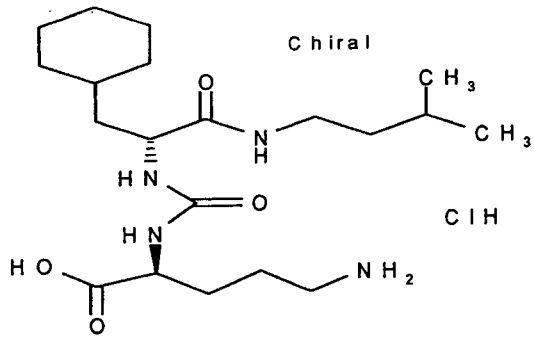
		0.68 (s, 3H)			
95		A	1.13 min	479.69	479.45
96		A	1.10 min	473.64	473.45
97		A	1.01 min	425.35	425.60
98		A	1.11 min	465.66	465.40
99		A	1.05 min	439.62	439.25

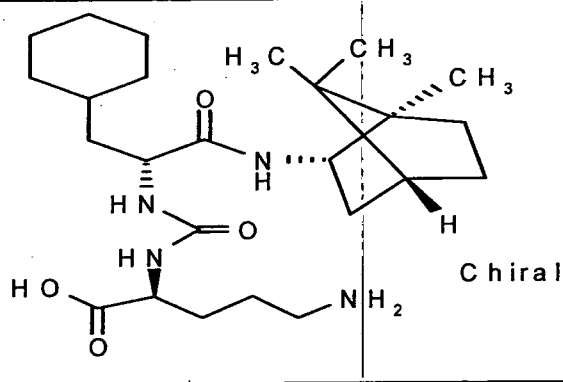
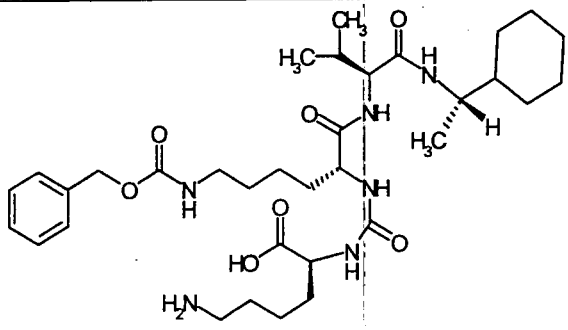
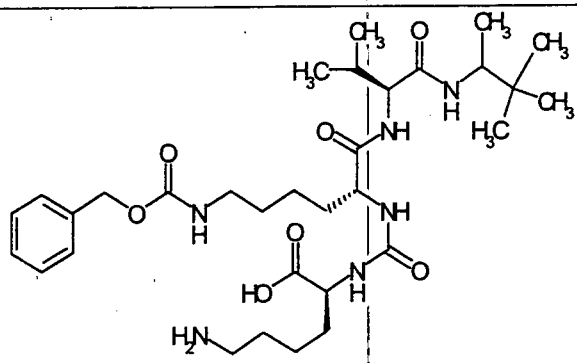
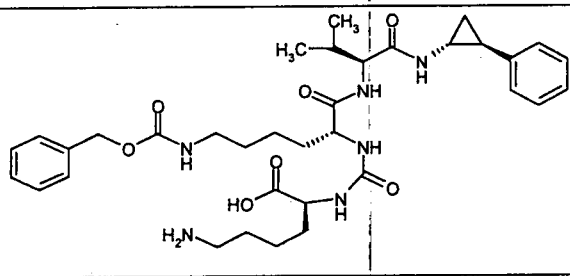
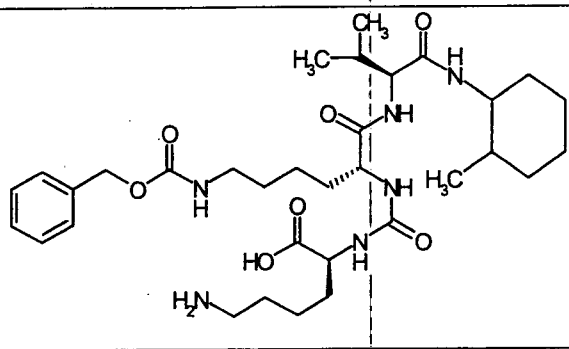
100		C	1.48 min	447.60	447.40
101		A	0.90 min	383.25	383.25
102		A	0.93 min	411.57	411.25
103		A	1.04 min	425.60	425.25
104		B	1.35 min	439.33	439.52

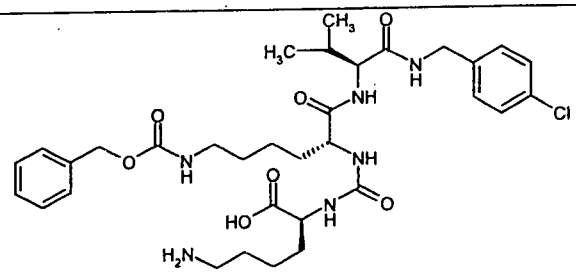
105		B	1.56 min	481.38	481.58
106		B	1.47 min	467.36	467.56
107		B	1.51 min	509.67	509.44
108		A	1.05 min	437.61	437.25
109		A	1.10 min	451.63	451.25

110	 Chiral	A	1.22 min	514.69	514.25
111	 Chiral	A	1.13 min	465.66	465.30
112		B	1.18 min	538.63	538.35
113		C	1.60 min	669.85	669.57

114		C	1.53 min	645.83	645.52
115		B	1.53 min	645.83	645.52
116		C	1.38 min	591.73	591.45
117		C	1.60 min	727.89	727.50
118		C	1.53 min	679.84	679.53

119		C	1.61 min	690.27	689.48 690.26
120		C	1.57 min	647.84	647.53
121		C	1.51 min	621.80	621.54
122		C	1.53 min	655.82	655.54
123		A	1.01 min	399.56	399.25

124	 Chiral	A	1.17 min	465.66	465.35
125		C	1.61 min	661.87	661.55
126		C	1.54 min	635.83	635.57
127		C	1.57 min	667.83	667.50
128		C	1.55 min	647.84	647.53

129		C	1.57 min	676.24	675.45 677.46

Example 130:

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid

Example 130a)

Benzyl [(R)-5-tert-butoxycarbonylamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbamate

N-Methylmorpholine (0.87 ml, 7.9 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.46 g, 3.41 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.65 g, 3.41 mmol) were added in this sequence to a solution of commercially available (R)-6-benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylamino-hexanoic acid (1 g, 2.63 mmol) and commercially available (S)-2-amino-3-methylbutyramide hydrochloride (0.40 g, 2.63 mmol) in 12 ml of CH_2Cl_2 and 4 ml of DMF, and the mixture was stirred at RT for about 14 h. Flash chromatography (gradient heptane/AcOEt to CH_2Cl_2/MeOH) afforded 1 g of the product (79%).

Example 130b)

Benzyl [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbamate hydrochloride

A solution of benzyl [(R)-5-tert-butoxycarbonylamino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-carbamate (1 g, 2.09 mmol) in 30 ml of CH_2Cl_2 was mixed with 5 ml of H_2O and 5 ml of conc. HCl/H_2O and heated at 40°C until the Boc protective group was completely eliminated. Extraction with H_2O/ CH_2Cl_2, drying of the organic phase over $MgSO_4$ and evaporation afforded 230 mg (27%) of the product.

Example 130c)

tert-Butyl (S)-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylamino-hexanoate trifluoroacetate

Commercially available tert-butyl (S)-2-amino-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate

hydrochloride (89 mg, 0.26 mmol) was mixed in 4 ml of DMF with NEt_3 (0.12 ml, 0.53 mmol) and 1,1'-carbonyldiimidazole (43 mg, 0.26 mmol) and stirred at RT for 1 h. Then benzyl [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoyl-2-methylpropylcarbamoyl)-pentyl]-carbamate hydrochloride (100 mg, 0.24 mmol) was added and the mixture was heated at 80°C until the imidazolide formed as intermediate was completely converted. Preparative HPLC afforded 76 mg (39%) of tert-butyl (S)-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methylpropylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate trifluoroacetate.

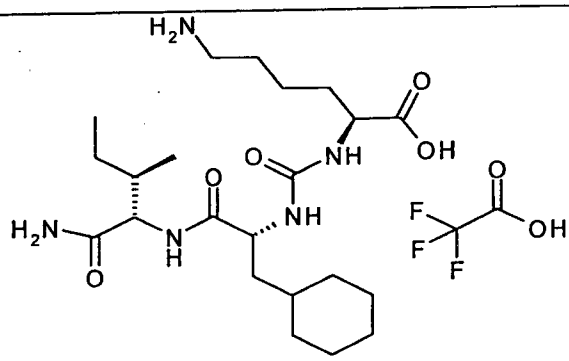
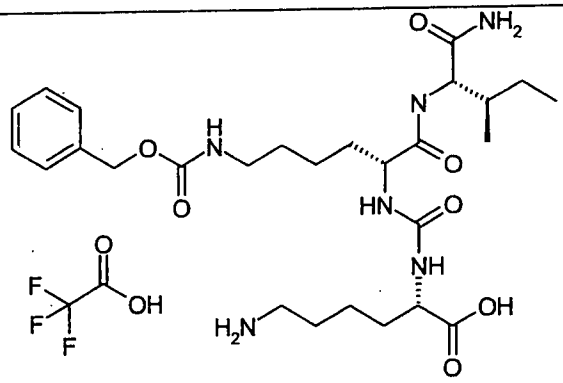
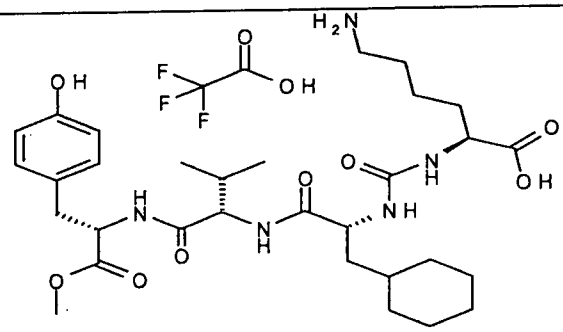
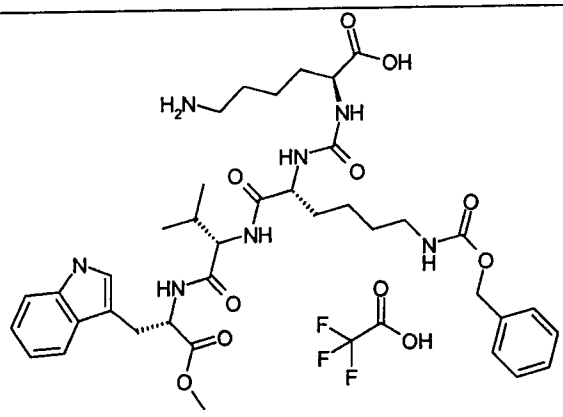
Example 130d)

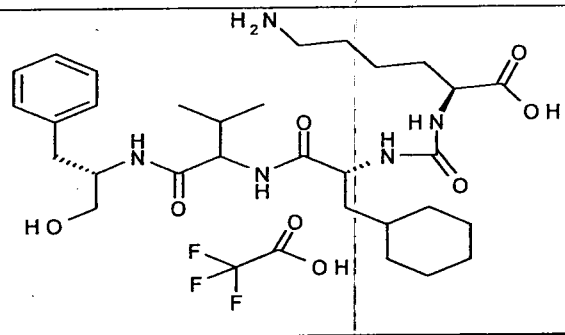
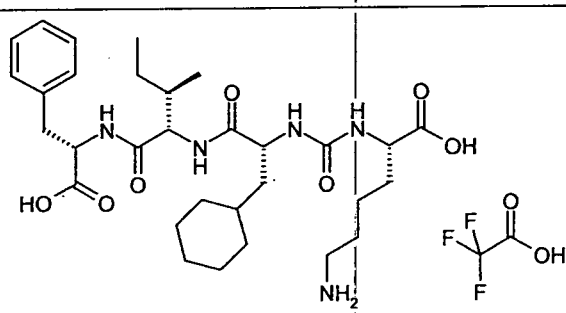
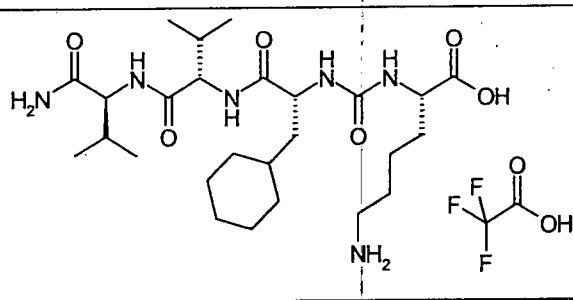
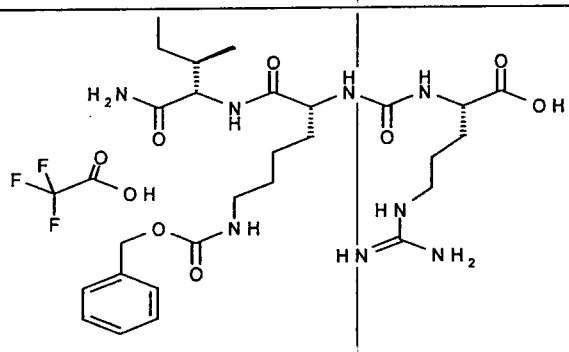
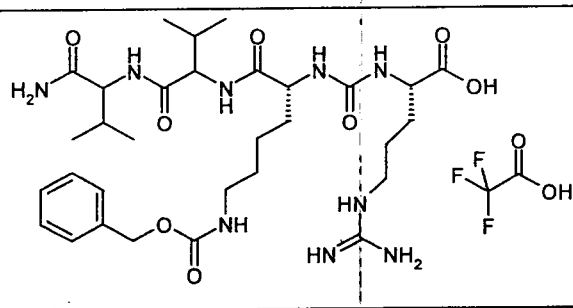
(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanocic acid trifluoroacetate

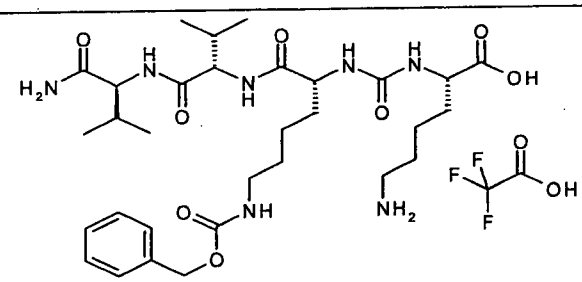
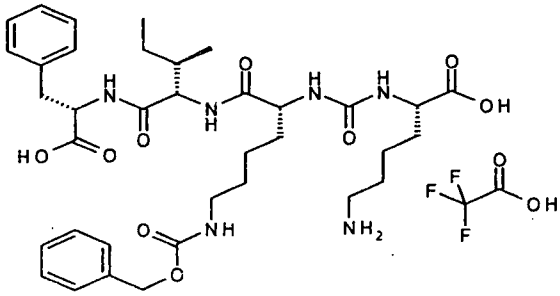
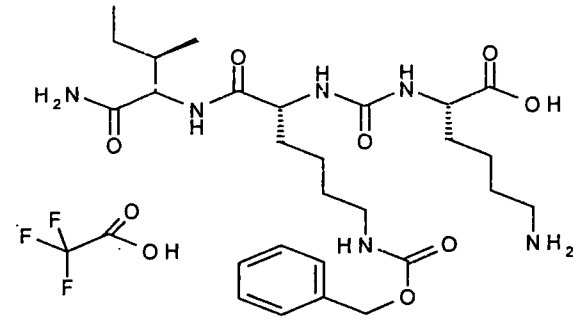
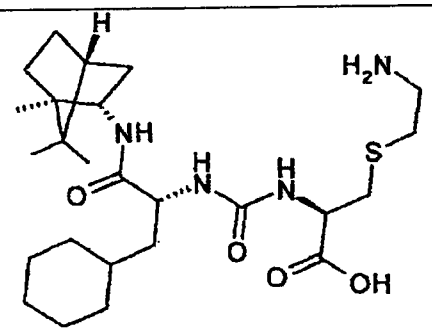
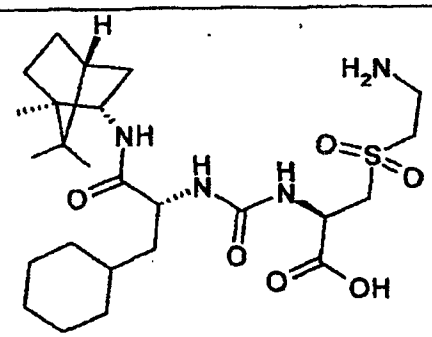
tert-Butyl (S)-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-6-tert-butoxycarbonylaminohexanoate trifluoroacetate (37 mg, 0.045 mmol) was dissolved in 5 ml of CH_2Cl_2 and 1 ml of TFA and stirred at RT for 14 h. Preparative HPLC afforded 21 mg (70%) of (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid trifluoroacetate.

LC/MS: R_t (min) = 1.17 calc.: $[M+H]^+$ = 551.32, found: 551.31 (method B).

The following examples were prepared in analogy to Example 130:

Example	Formula	LC/MS Method	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ found
131		B	1.24 min	456.31	456.30
132		B	1.18 min	565.33	565.31
133		B	1.36 min	620.36	620.30
134		B	1.43 min	752.39	752.27

135		B	1.33 min	576.37	576.35
136		B	1.35 min	604.37	604.33
137		B	1.16 min	541.37	541.34
138		B	1.19 min	593.34	593.37
139		B	1.18 min	678.39	678.44

140		B	1.20 min	650.38	650.40
141		B	1.34 min	713.38	713.39
142		B	1.16 min	565.33	565.35
142a	 Cl	D	2.86 min	497.32	497.23
142b	 Cl	D	2.77 min	529.31	529.15

Example 143

(S)-6-Amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexanoic acid

Example 143a)

Methyl (S)-2-((S)-2-amino-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrate

600 mg (1.65 mmol) of commercially available methyl (S)-2-((S)-2-benzyloxy-carbonylamino-3-methylbutyrylamino)-3-methylbutyrate (Z-Val-Val-OMe) was dissolved in 10 ml of methanol, mixed with 20 mg of palladium on carbon (10%) and stirred under a hydrogen atmosphere (1 bar) at RT for 2 h. The reaction mixture was filtered and concentrated and afforded the title compound quantitatively.

LC/MS: R_t(min) 0.85; calc.: $[M+H]^+$ 231.17 found: 231.16 (method B).

Example 143b)

Methyl (S)-2-[(S)-2-((S)-2-benzyloxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-3-methylbutyrylamino]-3-methylbutyrate

247mg of Z-Phe-OH (0.825 mmol, 1 eq) were dissolved in 10 ml of dry DMF at 0°C under argon. Then 56 mg of 1-hydroxybenzotriazole (0.5 eq), 221 mg of 1-ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.4 eq) and 346 µl of Hünig's base (2.4 eq) were added, and the mixture was stirred for 30 min. 190 mg of the compound from Example 143a) were then added, and the mixture was stirred at RT for 20 h. The reaction mixture was mixed with 50 ml of saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetatet (2 x 30 ml). The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude product was chromatographed on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures. 314 mg of the desired compound were obtained.

LC/MS: R_t(min) 1.85; calc.: $[M+H]^+$ 512.28 found 512.36 (method B).

Example 143c)

Methyl (S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-phenyl-propionylamino)-3-methyl-butyrylamino]-3-methylbutyrate

Z deprotection of Z-Phe-Val-Val-OMe to give Phe-Val-Val-OMe was carried out as described in 143a) and afforded 247 mg of the title compound.

LC/MS: R_t(min) 1.09; calc.: $[M+H]^+$ 378.24 found 378.33 (method B).

Example 143d)

2-Oxooxazolidine-3-sulfonyl chloride

A solution of 1.13 ml of 2-bromoethanol (15.9 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (20 ml) was slowly added to a solution of 2.25 g of chlorosulfonyl isocyanate (15.9 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (100 ml) under argon at 0°C in such a way that the temperature did not exceed 10°C. After the addition was complete, stirring was continued at 0°C for 30 min. The product obtained in this way was directly reacted further in the next step.

Example 143e)

tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-hexanoate

A suspension of 5.39 g of H-Lys(Boc)-OtBu hydrochloride (15.9 mmol, 1.0 eq) and 7.1 ml of triethylamine (50.9 mmol, 3.2 eq) in dichloromethane (70 ml) was added to the solution obtained in Example 143d), in such a way that the temperatures did not exceed 10°C. After the addition was complete, the mixture was allowed to reach RT and was stirred for a further 2 h. The reaction mixture was then mixed with 200 ml of 0.2 M hydrochloride acid, and the organic phase was separated off and washed with 100 ml of 0.2 M hydrochloric acid and concentrated. 5.5 g of the desired material were obtained as a colorless oil, which crystallized on standing.

LC/MS: R_t(min) 1.76; calc.: $[M+H]^+$ 452.14 found 452.18 (method B).

Example 143f)

tert-Butyl (S)-6-tert-butoxycarbonylamino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexanoate

240 mg of Phe-Val-Val-OMe (compound from Example 143c), 0.636 mmol, 1 eq) were dissolved with 345 mg of the compound from Example 143e) in 7 ml of acetonitrile, and 106 µl of triethylamine were added. The reaction mixture was stirred at 80°C for 20 h and, after cooling, evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures as mobile phase. 275 mg of the title compound were obtained.

LC/MS: R_t(min) 1.733; calc.: $[M+H]^+$ 742.41 found 742.35 (method A).

Example 143g)

(S)-6-Amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexanoic acid

A solution of 270 mg of the compound from Example 143f) in 4 ml of dichloromethane/TFA (1:1, v/v) was stirred at RT for 2 h and then evaporated. The

residue was purified by preparative HPLC and afforded 131 mg of the title compound as trifluoroacetate.

LC-MS: R_t(min) 1.16; calc.: $[M+H]^+$ 586.29 found 586.39 (method B).

Example 144

(S)-6-Amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-sulfamidyl}-hexanoic acid

The title compound was in analogy to Example 143 employing a commercially available endo-norborbonylamine instead of the dipeptide in Example 143c).

LC-MS: R_t(min) 1.34; calc.: $[M+H]^+$ 473.28 found 473.36 (method B).

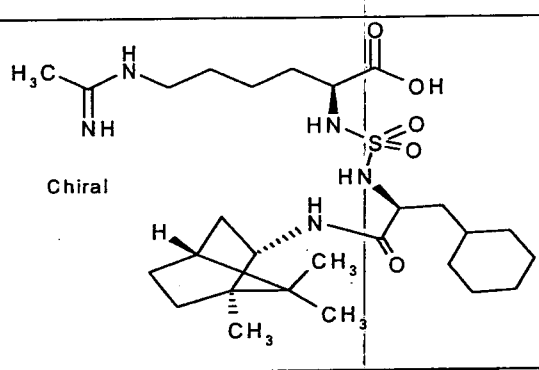
Example 145

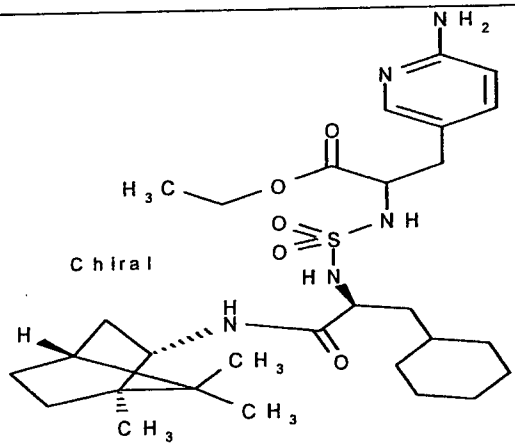
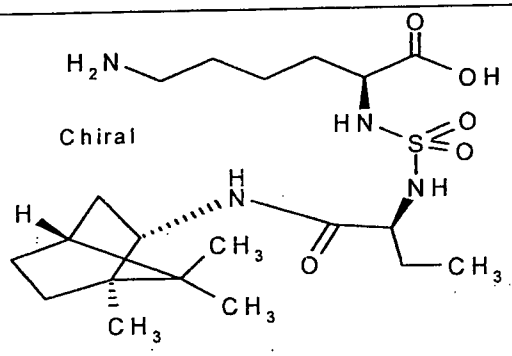
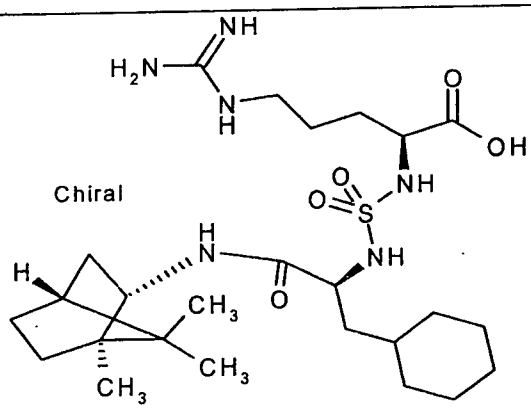
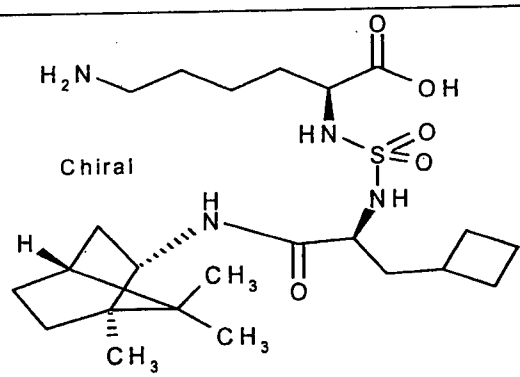
(S)-6-Amino-2-[3-((S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-sulfamidyl]-hexanoic acid

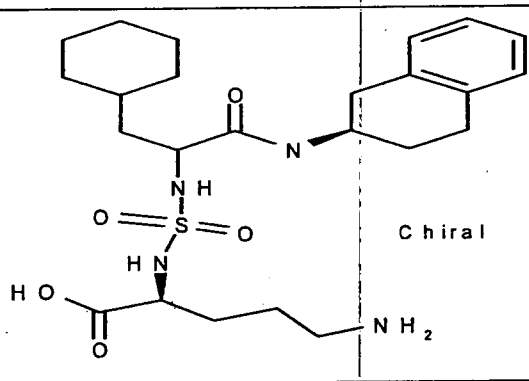
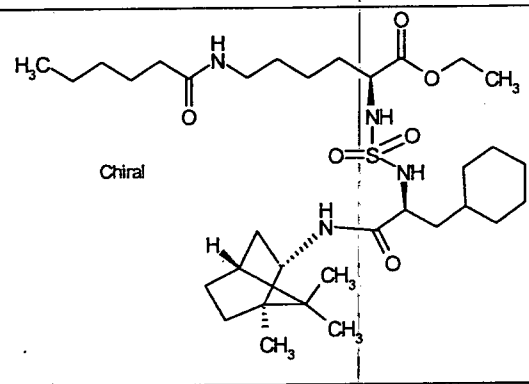
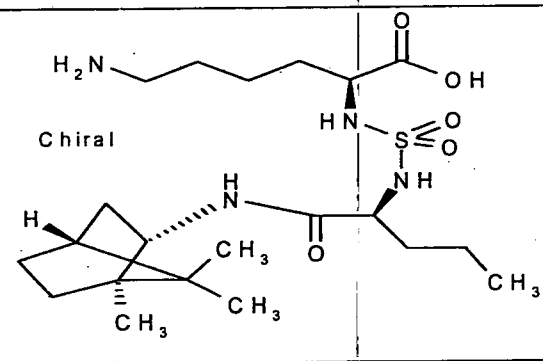
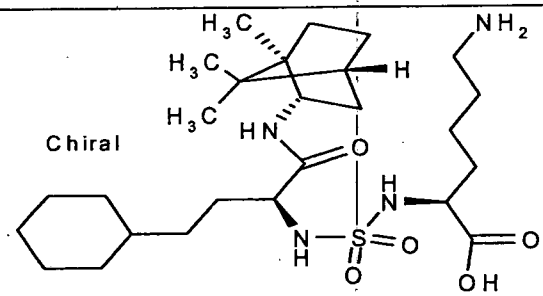
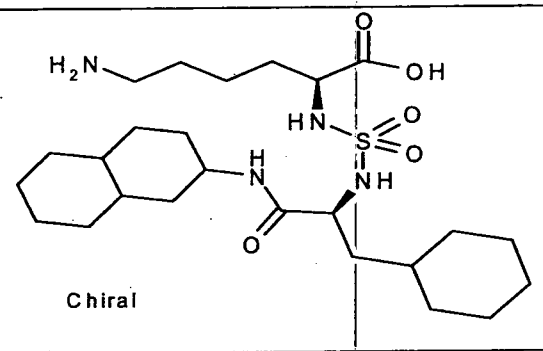
The title compound was in analogy to Example 143 employing a commercially available cyclohexylamine instead of the dipeptide in Example 143c).

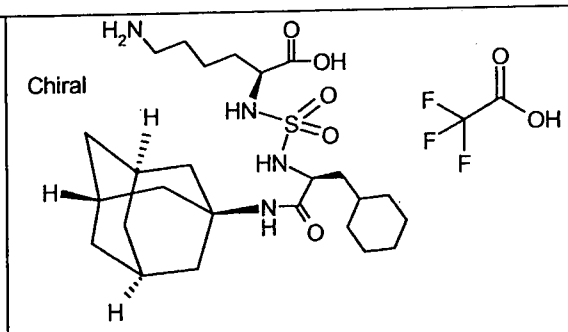
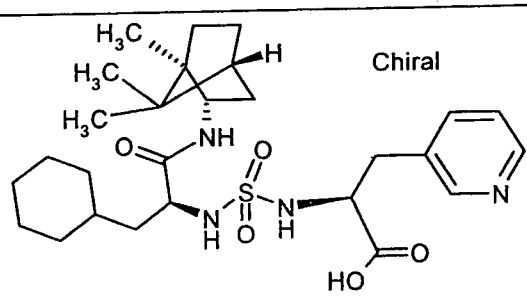
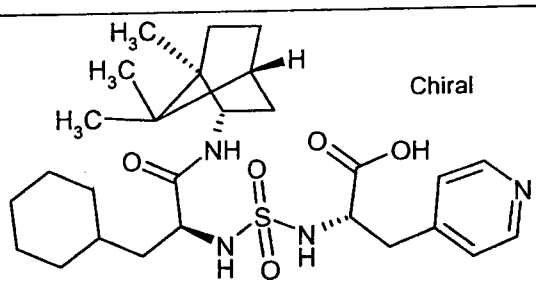
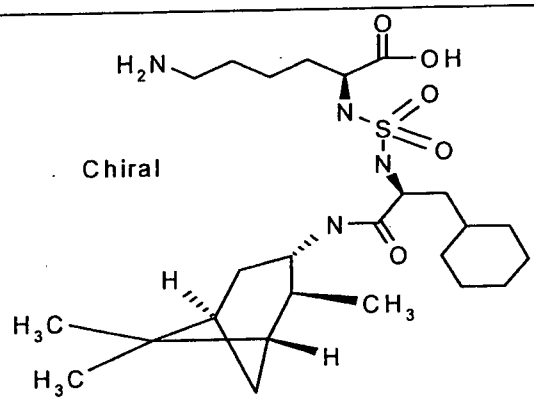
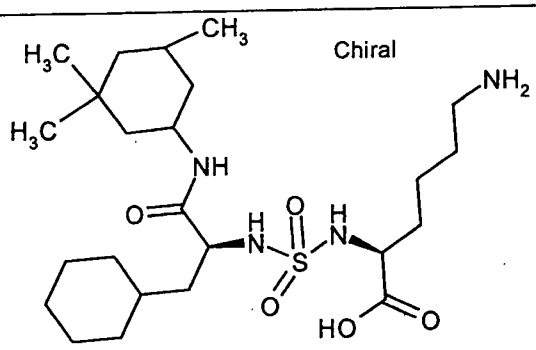
LC-MS: R_t(min) 1.20; calc.: $[M+H]^+$ 455.24 found 455.33 (method B).

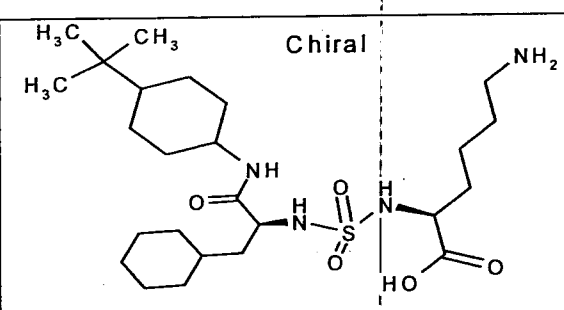
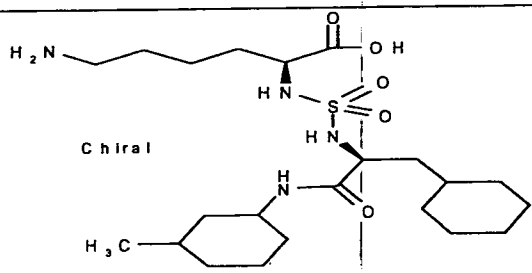
The following examples were prepared in analogy to Example 143:

Example	Formula	LC/MS method	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ found
146	 Chiral	D	2.20	556.35	556.36

147		D	2.40	578.34	578.41
148		D	1.80	447.26	447.28
149		D	2.21	543.33	543.38
150		C	1.58	485.28	485.39

151		A	1.14	496.67	495.35
152		D	3.21	641.43	641.34
153		D	1.96	461.28	461.23
154		D	2.29	529.34	529.34
155		B	1.51	515.33	515.34

156		F	1.63	513.31	513.33
157		C	1.91	533.28	533.17
158		C	1.84	533.28	533.23
159		B	1.51	515.33	515.56
160		B	1.50	503.33	503.49

161		B	1.58	517.34	517.49
162		B	1.38	475.30	475.45

Example 163

(S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid

1) Benzyl (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2(2-oxo-oxazolidine-sulfonylamino)-hexanoate

A solution of 2.61 ml of 2-bromoethanol (36.9 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (20 ml) was slowly added to a solution of 5.21 g of chlorosulfonyl isocyanate (36.9 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (300 ml) at 0°C under argon in such a way that the internal temperature remained below 10°C. Stirring was then continued at 0°C for 30 min. A solution of 15.0 g of H-Lys(Z)-OBzL•HCl (36.9 mmol, 1.0 equiv.) and 16.5 ml of triethylamine (118.0 mmol, 3.2 equivalents (equiv.)) in 120 ml of CH_2Cl_2 was added dropwise to the solution in such a way that the temperature of the reaction mixture did not go above 10°C. After the addition, the ice bath was removed and the mixture was stirred at RT for 4 h. The organic solution was then washed three times with 100 ml of 0.2M HCl (aq.), dried over Na_2SO_4 and concentrated. 18.4 g of the crude title compound were obtained as a colorless oil which was directly employed further in step 3..

LC-MS: R_t(min) 1.82; calc.: $[M+H]^+$ 520.17 found: 520.30 (method B).

2) tert-Butyl [(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbamate

3.53 g of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (18.4 mmol, 1.0 equiv.), 1.25 g of 1-hydroxybenzotriazole (9.2 mmol, 0.5 equiv.) and 7.3 ml of Hünig's base were added to a solution of 5.0 g of (S)-2-tert-butoxycarbonylamino-3-cyclohexylpropionic acid (Boc-Cha-OH, 18.4 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (60 ml) at 0°C under argon, and the mixture was stirred for 30 min. Then 2.83 g of (R)-(+)-bornylamine (18.4 mmol, 1.0 equiv.) and 3.7 ml of Hünig's base were added, and the mixture was stirred at RT for 16 h. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ (saturated, aq.) and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with water and dried over Na_2SO_4 and concentrated. Purification by flash chromatography on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures as eluent afforded 6.58 g (88% yield) of the title compound as a colorless oil.

LC-MS: R_t(min) 2.42; calc.: $[M+H]^+$ 407.33 found: 407.32 (method B).

3) (S)-2-Amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamide trifluoroacetate

50 ml of TFA were slowly added to a solution of 6.5 g of tert-butyl [(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-carbamate (16.0 mmol) in 50 ml of CH_2Cl_2 at 0°C under argon. The mixture was allowed to reach RT. After 3 h, the reaction mixture was concentrated. The title compound was obtained as a pale yellow oil which was employed directly in the next step.

LC-MS R_t(min) 1.60; calc.: $[M+H]^+$ 307.27 found: 307.39 (method C).

4) Benzyl (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoate

11.63 g of benzyl (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2(2-oxo-oxazolidine-sulfonylamino)-hexanoate (22.4 mmol, 1.4 equiv.) and 4.9 g of (S)-2-amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamide trifluoroacetate (16.0 mmol, 1.0 equiv.) were suspended in 80 ml of MeCN and, after addition of 8.9 ml of Et_3N, the mixture was heated under reflux for 20 h. After cooling, the volatile constituents were removed in a rotary evaporator and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures as eluent. 9.0 g (76% yield) of the title compound were obtained as a colorless foam.

LC-MS: R_t(min) 2.61; calc.: $[M+H]^+$ 739.41 found: 739.43 (method B).

5) (S)-6-Amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid

9.0 g of benzyl (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoate (12.2 mmol) were dissolved in 90 ml of methanol and, after addition of 600 mg of 10% Pd/C, hydrogenated at RT under atmospheric pressure for 3.5 h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. 6.1 g (97%) of the title compound were obtained as a colorless oil. 100 mg of the compound were dissolved in 5 ml of MeCN. Addition of 50 ml of water resulted in a suspension. Freeze drying resulted in a colorless solid.

LC-MS: R_t(min) 1.70; calc.: $[M+H]^+$ 515.33 found: 515.35 (method F).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0.68 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.97 (dd, 1H, J = 4.8, 13.0 Hz), 1.08-1.34 (m, 7H), 1.35-1.55 (m, 5H), 1.56-1.72 (m, 9H), 1.78 (d, 1H, J = 13.0 Hz), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 3.51 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 3.83 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 4.03-4.10 (m, 1H), 6.91-7.05 (br, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.5-8.2 (br, 2H).

Example 164

3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionic acid

1) tert-Butyl 2-amino-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionate

660 mg of N-(diphenylmethylene)glycine tert-butyl ester (2.23 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in 15 ml of dry THF and cooled to 0°C under argon. Then 2.23 ml of 1 M lithium hexamethyldisilazane (LiHMDS) solution in THF were added dropwise, and the mixture was stirred at 0°C for 15 min. Subsequently, 642 mg of tert-butyl (5-bromomethylpyridin-2-yl)-carbamate (2.23 mmol, 1.0 equiv.) were added, and the mixture was stirred at 0°C for 2 h. The mixture was quenched with 18 ml of sat. citric acid and stirred at RT for 1 h. The mixture was extracted with ethyl acetate (2x 30 ml), and the organic phases were washed with 50 ml of 1M HCl. The aqueous phases were combined and adjusted to pH 10 with 2M NaOH and then extracted 3x with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel with

heptane/ethyl acetate mixtures as eluent. 600 mg (80% yield) of the title compound were obtained as a colorless solid.

LC-MS: R_t(min) 1.06; calc.: $[M+H]^+$ 338.21 found: 338.27 (method B).

2) tert-Butyl 3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-propionate

A solution of 0.126 ml of 2-bromoethanol (1.78 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (10 ml) was slowly added dropwise to a solution of 251 mg of chlorosulfonyl isocyanate (1.78 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (10 ml) under argon at 0°C in such a way that the temperature did not exceed 10°C. After the addition, the mixture was stirred at 0°C for a further 30 min. A mixture of 600 mg of tert-butyl 2-amino-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionate (1.78 mmol, 1.0 equiv.) and 0.545 ml of triethylamine (3.91 mmol, 2.2 equiv.) in 5 ml of CH_2Cl_2 was added dropwise to this solution in such a way that the temperature did not rise above 10°C. After the addition, the ice bath was removed and the mixture was stirred at RT for a further 3 h. The residue after concentration was chromatographed on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures as eluent. 320 mg (37% yield) of the title compound were obtained as a colorless solid.

LC-MS: R_t(min) 1.40; calc.: $[M+H]^+$ 487.19 found: 487.26 (method B).

3) tert-Butyl 3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl] propionate

320 mg of tert-butyl 3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(2-oxo-oxazolidine-3-sulfonylamino)-propionate (0.66 mmol, 1.0 equiv.) and 277 mg of (S)-2-amino-3-cyclohexyl-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-propionamide trifluoroacetate (0.66 mmol, 1.0 equiv.), prepared as described above, were suspended in 12 ml of MeCN and, after addition of 0.37 ml of Et_3N, heated under reflux for 20 h. After cooling, the volatile constituents were evaporated off, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel with heptane/ethyl acetate mixtures as eluent. 139 mg (30% yield) of the title compound were obtained as a colorless solid.

LC-MS: R_t(min) 2.19; calc.: $[M+H]^+$ 706.42 found: 706.54 (method B).

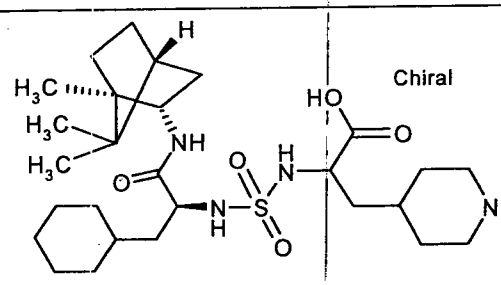
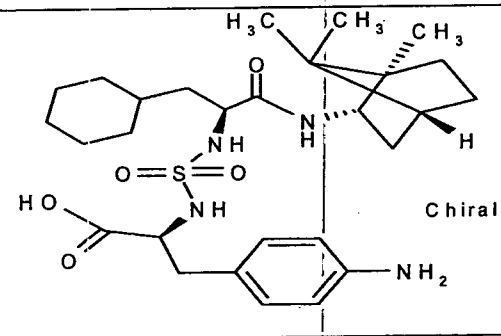
4) 3-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionic acid trifluoroacetate

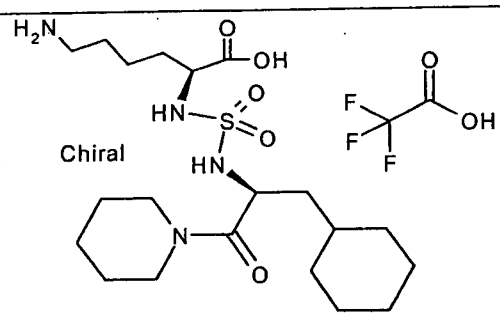
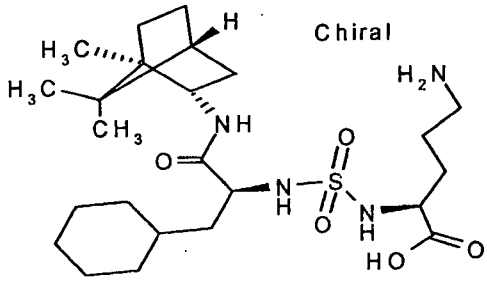
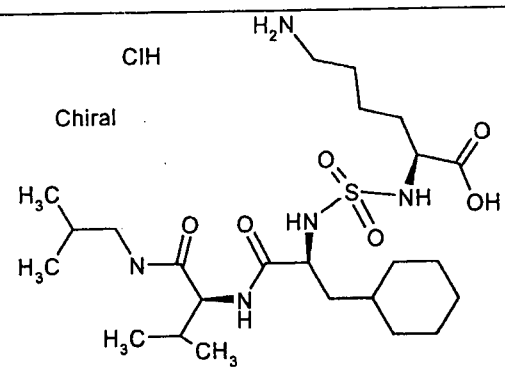
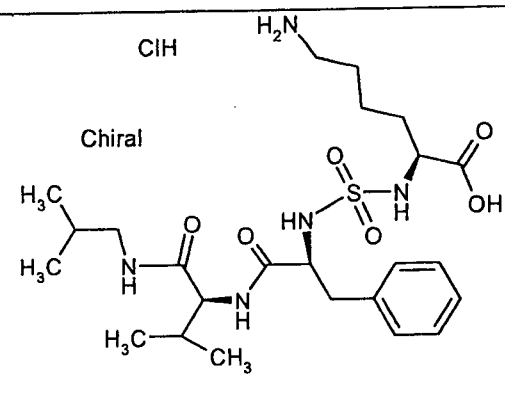
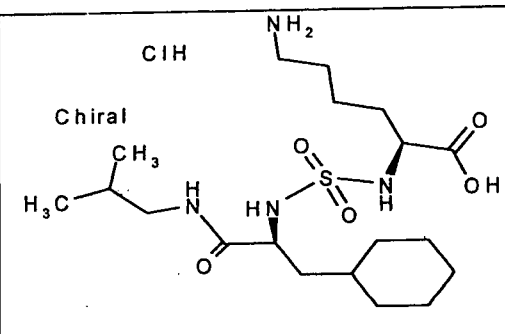
135 mg of tert-butyl 3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl] propionate (0.19 mmol) were dissolved in 1.0 ml of CH_2Cl_2 and cooled to 0°C. Then 0.8 ml of TFA was added, and the mixture was stirred at RT. After 1 h, the volatile constituents were evaporated and the residue was purified by RP-HPLC. 70 mg (55% yield) of the title compound were obtained as a colorless solid.

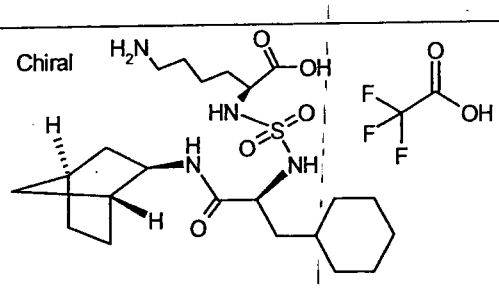
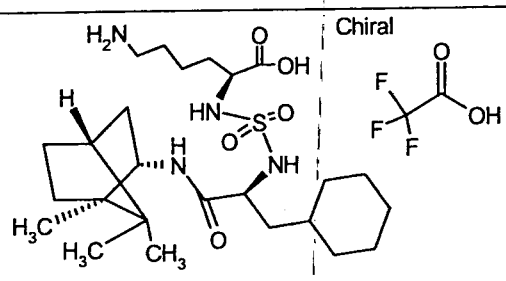
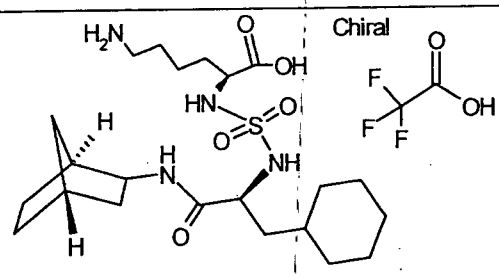
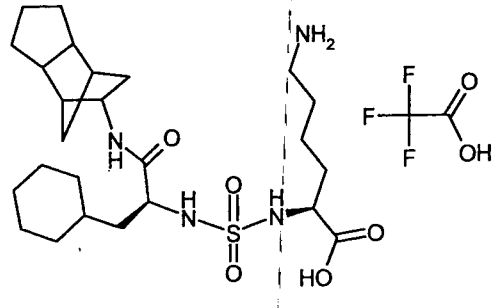
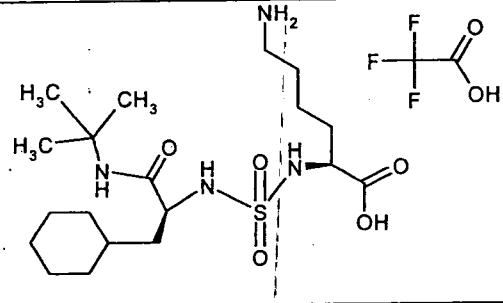
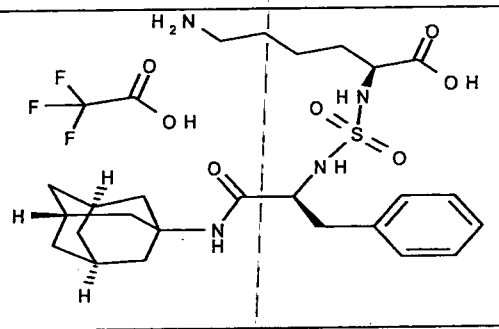
LC-MS: R_t(min) 1.61; calc.: $[M+H]^+$ 550.31 found: 550.39 (method B), 1:1 mixture of the diastereomers.

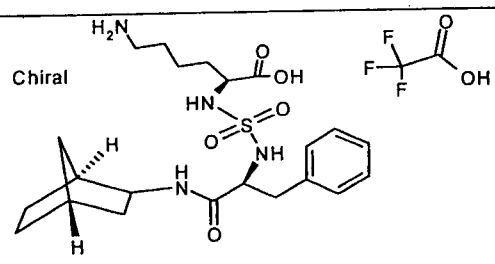
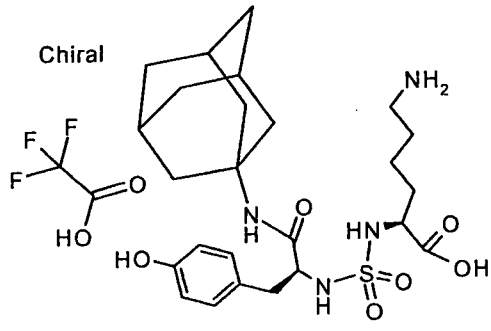
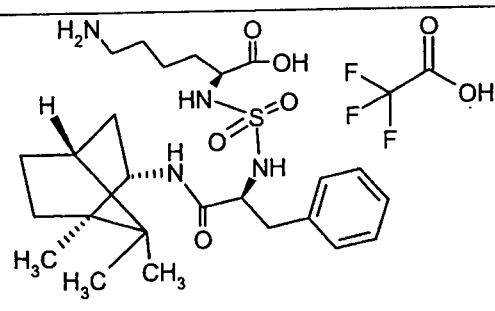
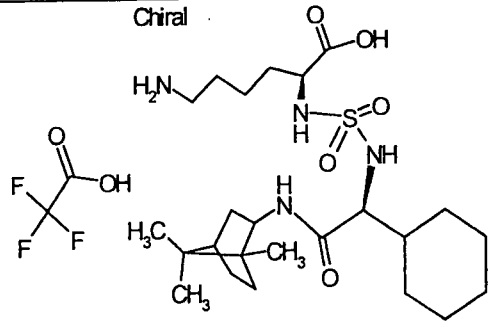
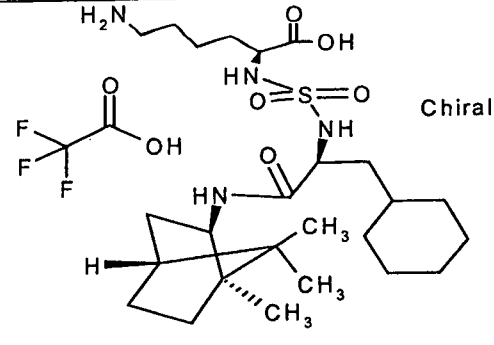
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ 0.67 (s, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.82 (s, 6H), 0.79-0.92 (m, 4H), 1.08-1.39 (m, 16H), 1.56-1.78 (m, 16H), 2.01 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 2.11 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 2.70 (dd, 1H, *J* = 6.4, 13.9 Hz), 2.79 (dd, 2H, *J* = 7.0, 13.9 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 5.5, 14.1 Hz), 3.73-3.90 (m, 2H), 4.01-4.13 (m, 1H), 6.80 (d, 0.5H, *J* = 8.0 Hz), 6.94 (dd, 2H, *J* = 5.3, 8.6 Hz), 7.01 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.79 (d, 2H, *J* = 9.4 Hz), 7.85 (dd, 1H, *J* = 1.9, 9.1 Hz), 7.88-7.99 (br, 4H)

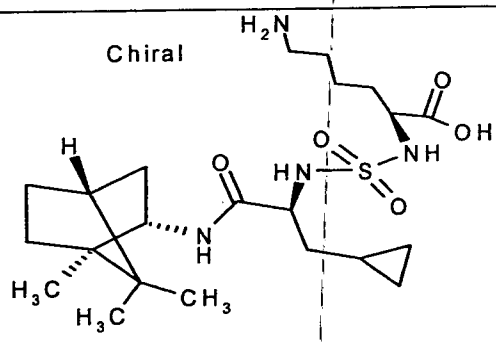
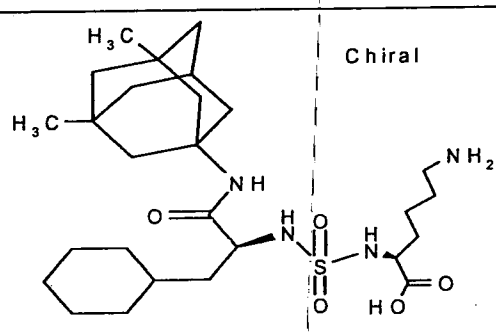
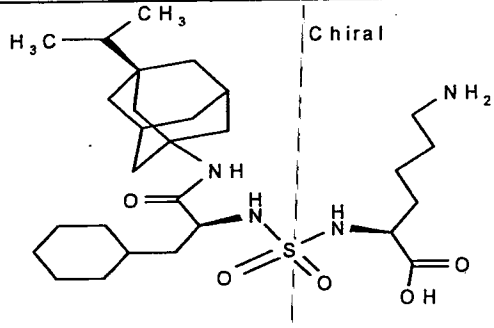
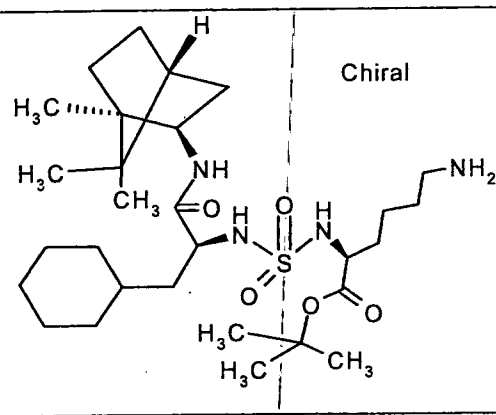
The following examples were prepared in analogy to Example 163:

165		B	1.55	541.34	541.39
166		B	1.50	549.31	549.35

167		B	1.28	447.26	447.25
168		A	1.20	501.71	501.25
169		A	1.00	534.74	534.35
170		A	0.94	528.70	528.25
171		A	0.96	435.61	435.25

172		B	1.32	473.28	473.30
173		B	1.51	515.33	515.33
174		B	1.33	473.30	473.28
175		B	1.45	513.31	513.34
176		B	1.26	435.26	435.28
177		B	1.35	507.26	507.24

178		F	1.30	467.23	467.35
179		F	1.36	523.23	523.41
180		F	1.53	509.28	509.40
181		C	1.60	501.31	501.29
182		F	1.69	515.33	515.51

183		B	1.31	473.28	473.39
184		B	1.61	541.34	541.39
185		B	1.66	555.36	555.36
186		B	1.67	571.39	571.50

Pharmacological examples

The prepared substances were tested for TAFIa inhibition using the Actichrome plasma TAFI activity kit from American Diagnostica (Pr. No. 874). This entailed adding 28 µl of assay buffer (20 mM Hepes, 150 mM NaCl, pH 7.4) and 10 µl of TAFIa (American Diagnostica Pr. No. 874TAFIA; 2.5 /ml) to 2 µl of 2.5 mM DMSO solution of the substance and incubating in a 96 half-well microtiter plate at room temperature for 15 minutes. The enzymic reaction was started by adding 10 µl of TAFIa developer (prediluted 1:2 with assay buffer). The time course of the reaction

was followed at 420 nm in a microtiter plate reader (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) for 15 minutes.

The IC_{50} values were calculated from the averaged values (duplicate determination) of serial dilutions of the substance with the aid of the Softmax Pro software (version 4.8; Molecular Devices).

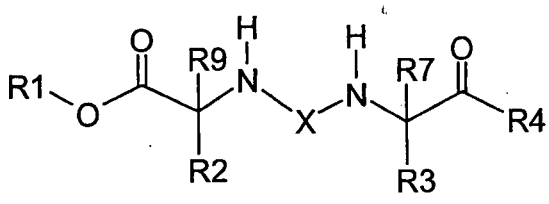
Table 1 shows the results.

Table 1:

Example No.	IC_{50} [µM]	Example No.	IC_{50} [µM]	Example No.	IC_{50} [µM]	Example No.	IC_{50} [µM]
2	1.424	57	0.544	107	1.10	146	0.071
10	0.979	64	0.757	108	0.007	149	0.049
11	0.644	69	1.047	109	0.009	150	0.357
12	1.257	72	0.167	110	0.006	153	1.087
13	1.26	73	0.047	111	0.004	154	0.220
16	0.039	74	0.019	113	0.747	155	0.669
19	0.353	75	0.653	114	0.519	156	0.492
20	0.105	76	0.845	115	0.239	157	0.2
21	0.904	77	0.003	118	0.267	159	0.131
25	0.463	78	0.305	119	1.302	163	0.012
26	0.487	79	0.031	120	0.615	164	0.026
27	0.187	81	0.166	121	0.370	165	0.882
28	0.118	84	0.654	122	0.525	169	0.770
29	0.694	85	0.039	124	0.018	172	0.420
31	0.076	86	0.06	126	0.204	173	0.012
32	0.753	88	0.393	127	0.693	174	0.326
33	0.19	90	0.111	128	0.391	175	0.168
34	1.085	91	0.004	129	0.608	177	2.117
37	0.537	92	0.160	133	0.636	180	0.168
38	0.297	93	1.499	134	0.532	182	0.069
39	1.14	94	109.23	135	0.522	183	0.805
41	0.09	95	41.042	137	0.14	184	1.069
42	0.839	96	0.015	139	0.376	185	0.4
43	0.046	97	0.462	140	0.318	186	22.943

Claims

1. The use of the compound of the formula I



(I)

and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, for the manufacture of a medicament for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of one or more disorders associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes, where

X is -C(O)- or -$S(O)_2$-,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is the radical of the formula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) -$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) -NH(C_1-C_6)-alkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) -NH((C_3-C_6)-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) -O-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, or

6) -$(CH_2)_n$-SO_x- in which n is the integer zero, 1, 2, or 3 and x is the integer zero, 1 or 2

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring

system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_3)-alkyl, halogen, -NH_2, -CF_3 or -O-CF_3,

2) -(C_0-C_6)-alkylene-NH_2 ,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

8) -(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2, or

9) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) -(C_1-C_6)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is $-N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) $-(C_0-C_6)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11, $-C(O)-N(R8)_2$ or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) $-(C_0-C_8)$-alkylene-N(R5)-PG,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-N(R5)-PG,

7) $-(C_0-C_8)$-alkylene-O-PG,

8) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-O-PG,

9) $-(C_0-C_8)$-alkylene-C(O)-O-R11,

10) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) $-(C_0-C_4)$-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

12) $-(C_1-C_3)$-fluoroalkyl,

13) $-(C_0-C_4)$-alkylene-$CH(R11)-C(O)-NH_2$,

14) $-(C_0-C_4)$-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

15) $-(C_0-C_4)$-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by $-N(R5)_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by $-(C_1-C_4)$-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or $-(C_1-C_6)$-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or $-(C_1-C_6)$-alkyl,

R8 is hydrogen atom or $-(C_1-C_6)$-alkyl,

R9 is hydrogen atom or $-(C_1-C_6)$-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or $-O-(C_1-C_4)$-alkyl,

4) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R13, $-O-(C_1-C_4)$-alkyl or $-(C_0-C_4)$-alkylene-phenyl,

5) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(O)-$N(R13)_2$ or

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_4)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(O)-O-R14,

4) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(O)-R14 or

5) $-(C_0-C_4)$-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, $-(C_1-C_4)$-alkyl, $-NH_2$ or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

2. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 1, where X is -C(O)-.

3. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 1, where X is -$S(O)_2$-.

4. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 2, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene- SO_x-(C_1-C_4)-alkylene- NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11,

halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N($R13)_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

5. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 2 or 4, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl,

dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, -OH, -CF_3 or halogen.

6. The use of the compound of the formula I as claimed in claims 2, 4 or 5, where

R1 is 1) hydrogen atom or
2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,
2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,
3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,
4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,
5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,
6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,
7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,
8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,
9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl
10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,
11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or
12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,
2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,
3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,
4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,
5) hydrogen atom,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another
1) hydrogen atom,
2) -(C_1-C_6)-alkyl,
3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, tetrahydronaphthalenyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once,

twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methano-indenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

7. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 3, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero 1 or 2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or

-O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted

once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

8. The use of the compound of the formula I as claimed in claim 3 or 7, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-

alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydro-naphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroiso-quinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl,

1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-azabicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected

from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

9. The use of the compound of the formula I as claimed in claims 3, 7 or 8, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl or

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, octahydro-4,7-methano-indenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

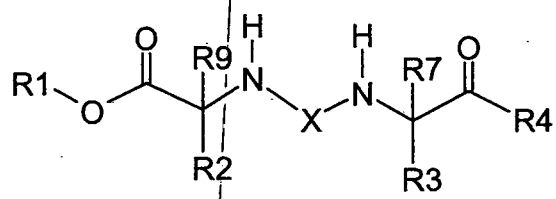
5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

10. The use as claimed in claims 1 to 9, in the context of one or more disorders from the series myocardial infarction, angina pectoris and other forms of acute coronary syndrome, stroke, peripherally vascular disorders, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, embolic or thrombotic events caused by cardiac arrhythmias, cardiovascular events such as restenosis following revascularization and angioplasty and similar procedures such as stent implantations and bypass operations, or reducing the risk of thrombosis following surgical procedures such as operations on the knee and hip, or in the context of disseminated intravascular coagulation, sepsis and other intravascular events associated with inflammation, or atherosclerosis, diabetes and the metabolic syndrome and the sequelae thereof, tumor growth and tumor metastasis, inflammatory and degenerative articular disorders such as rheumatoid arthritis and arthrosis, impairments of the hemostatic systems such as fibrin deposits, fibrotic changes of the lung such as chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory distress syndrome or fibrin deposits in the eye following eye operations or prevention or treatment of scarring.

11. A compound of the formula I



(I)

and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is $-S(O)_2-$,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) $-(C_1-C_6)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is a radical of the formula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) $-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) $-NH(C_1-C_6)$-alkyl$)-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) $-NH((C_3-C_6)$-cycloalkyl$)-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$ in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, or

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$ in which n is the integer zero, 1,2 or 3 and x the integer zero, 1 or 2,

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by $-(C_1-C_3)$-alkyl, halogen, $-NH_2$, $-CF_3$ or $-O-CF_3$,

2) $-(C_0-C_6)$-alkylene-NH_2 ,

3) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) $-(C_0-C_4)$-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl

is unsubstituted or substituted by $-NH_2$ or is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

8) $-(C_3-C_8)$-cycloalkyl-NH_2, or

9) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by $-NH_2$ or is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

2) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_6)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) $-(C_0-C_8)$-alkylene-N(R5)-PG,

5) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) $-(C_0-C_8)$-alkylene-O-PG,

8) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) $-(C_0-C_8)$-alkylene-C(O)-O-PG,

10) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is $-N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_6)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11 or $-O-(C_1-C_4)$-alkyl,

4) $-(C_0-C_6)$-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, $-(C_1-C_4)$-alkyl-O-R11,

-C(O)-N(R8)$_2$ or -O-(C$_1$-C$_4$)-alkyl,

5) -(C$_0$-C$_8$)-alkylene-N(R5)-PG,

6) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-(C$_6$-C$_{14}$)-aryl-(C$_0$-C$_4$)-alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C$_0$-C$_8$)-alkylene-O-PG,

8) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-(C$_6$-C$_{14}$)-aryl-(C$_0$-C$_4$)-alkyl-O-PG,

9) -(C$_0$-C$_8$)-alkylene-C(O)-O-R11,

10) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-(C$_6$-C$_{14}$)-aryl-(C$_0$-C$_4$)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C$_1$-C$_4$)-alkyl-O-R11 or -O-(C$_1$-C$_4$)-alkyl,

12) -(C$_1$-C$_3$)-fluoroalkyl,

13) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH$_2$,

14) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C$_1$-C$_4$)-alkyl,

15) -(C$_0$-C$_4$)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by –N(R5)$_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C$_1$-C$_4$)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C$_1$-C$_4$)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or-(C$_1$-C$_6$)-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or -(C$_1$-C$_6$)-alkyl,

R8 is hydrogen atom or -(C$_1$-C$_6$)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C$_1$-C$_6$)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

12. A compound of the formula I as claimed in claim 11, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl

is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteratoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11

or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

13. A compound of the formula I as claimed in claim 11 or 12, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is

unsubstituted or substituted by halogen,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11 or -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thienothiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-

triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

14. A compound of the formula I as claimed in claims 11 to 13, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or,

12) -(C_1-C_4)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalene, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidine, pyridine, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

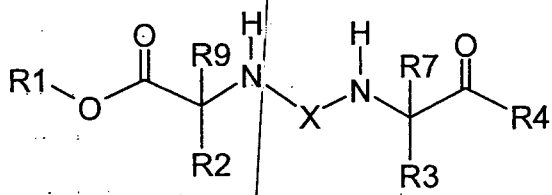
R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

15. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 11 to 14, which is the compound of the formula I (S)-6-amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-phenyl-ethyl}-sulfamidyl)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-sulamidyl}- hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((S)-1-cyclohexylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-sulfamidyl]-hexanoic acid, (S)-6-acetimidoylamino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}- hexanoic acid, ethyl 3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionate, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propylsulfamidyl]-}-hexanoic acid, (S)-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-}-5-guanidino-pentanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclobutyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-5-amino-2-({2-cyclohexyl-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethylsulfamidyl})-pentanoic acid, ethyl (S)-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-6-hexanoylaminohexanoate, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-3-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propyl-sulfamidyl]-methyl}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(decahydro-naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-

hexanoic acid, (S)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-3-yl-propionic acid, (S)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-pyridin-4-yl-propionic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, 3-(6-amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-carbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionic acid, 2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-3-piperidin-4-yl-propionic acid, (S)-3-(4-amino-phenyl)-2-[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]-propionic acid, (S)-6-amino-2-[((S)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-2-piperidin-1-yl-ethylsulfamidyl)]-hexanoic acid, (S)-5-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-pentanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((S)-1-isobutylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[((S)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethylsulfamidyl)]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(octahydro-4,7-methano-inden-5-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[((S)-1-tert-butylcarbamoyl-2-cyclohexyl-ethylsulfamidyl)]-hexanoic acid, (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-

bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-phenyl-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylsulfamidyl]}-6-amino-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-({[(S)-cyclohexyl-(1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-sulfamidyl})-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclopropyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,5-dimethyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-isopropyl-adamantan-1-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoic acid, tert-butyl (S)-6-amino-2-{[(S)-2-cyclohexyl-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethylsulfamidyl]}-hexanoate or (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ylcarbamoyl)-3-methyl-butylsulfamidyl]}-6-amino-hexanoic acid.

16. A compound of the formula I



(I)

and/or of a stereoisomeric form of the compound of the formula I and/or mixtures of these forms in any ratio, and/or a physiologically tolerated salt of the compound of the formula I, where

X is -C(O)-,

R1 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl or

4) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl,

R2 is a radical of the formula II

$$-(A1)_m\text{-}A2 \qquad (II)$$

in which

m is the integer zero or 1,

A1 is 1) -$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

3) -NH((C_1-C_6)-alkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

4) -NH(((C_3-C_6)-cycloalkyl)-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3,

5) -O-$(CH_2)_n$- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3, or

6) -$(CH_2)_n$-SO_x- in which n is the integer zero, 1, 2 or 3 and x is the integer zero, 1 or 2,

A2 is 1) Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, and are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_3)-alkyl, halogen, -NH_2, -CF_3 or -O-CF_3,

2) -(C_0-C_6)-alkylene-NH_2 ,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

8) -(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2, or

9) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

R3 is 1) -(C_1-C_6)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-PG,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-PG or

11) hydrogen atom,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_6)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl and alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -C(O)-$N(R8)_2$ or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_8)-alkylene-N(R5)-PG,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-N(R5)-PG,

7) -(C_0-C_8)-alkylene-O-PG,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-O-PG,

9) -(C_0-C_8)-alkylene-C(O)-O-R11,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl-(C_0-C_4)-alkyl-C(O)-O-PG,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered

heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

12) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, or

16) amino acid, where the linkage of the amino acid takes place by a peptide linkage, and the carboxyl radical of the amino acid is unsubstituted or substituted by PG or by –$N(R5)_2$,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R5 is hydrogen atom or-(C_1-C_6)-alkyl,

PG is a protective group for the amino, carboxyl or for the hydroxy function,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R8 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_6)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13,

-O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

17. A compound of the formula I as claimed in claim 16, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-thiazolyl-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_6-C_{14})-aryl, where aryl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15, or

12) -(C_1-C_4)-alkylene-SO_x-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 in which x is the integer zero, 1 or 2,

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_6)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-aryl, where aryl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-PG,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-O-PG,

7) -(C_1-C_6)-alkyl, or

8) hydrogen atom,

where PG is t-butyl-, t-butyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl,

R4 is -$N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het means a 4- to 15-membered heterocyclic ring system having 4 to 15 ring atoms which are present in one, two or three ring systems connected together, and which comprise one, two, three or four identical or different heteroatoms from the series oxygen, nitrogen or sulfur, where Het or alkylene are unsubstituted or substituted

independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_0-C_6)-alkylene-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-aryl, where aryl or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_0-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_0-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by R11, halogen, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring having 4 to 9 ring atoms which is saturated, partly saturated or aromatic, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, halogen, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by halogen, -OH or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by R13, halogen, -C(O)-O-R13, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R13, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-N(R13)$_2$ or

6) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH, and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

18. A compound of the formula I as claimed in claim 16 or 17, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by -NH_2 or is substituted by -NH_2 and once, twice or three times by R15,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or

substituted by $-NH_2$ or is substituted by $-NH_2$ and once, twice or three times by R15,

11) $-(C_1-C_4)$-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12) $-(C_1-C_4)$-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2,

R3 is 1) $-(C_1-C_4)$-alkyl,

2) $-(C_1-C_4)$-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) $-(C_1-C_4)$-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

4) $-(C_1-C_6)$-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is substituted independently of one another once, twice or three times by R15,

5) hydrogen atom,

R4 is $-N(R6)_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) $-(C_1-C_4)$-alkyl,

3) $-(C_0-C_4)$-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by $-(C_1-C_4)$-alkyl, -C(O)-O-R11 or $-(C_1-C_4)$-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

4) $-(C_0-C_4)$-alkylene-C(R11)(R12)-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, tetrahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]-heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by $-(C_1-C_4)$-alkyl, -C(O)-O-R11 or $-(C_1-C_4)$-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by halogen,

5) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of acridinyl, azepinyl, azetidinyl, aziridinyl, benzimidazalinyl, benzimidazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dioxolyl, dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-dithiazinyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolidinyl, 2-isothiazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, 2-isoxazolinyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, oxothiolanyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pteridinyl, purynyl, pyranyl, pyrazinyl, pyroazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pryidooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridothiophenyl, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-thiadazinyl, 1,2,3-thia-diazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienoimidazolyl, thienooxazolyl, thienopyridine, thieno-thiazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl and xanthenyl, where Het or alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

7) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by

phenyl or fluorine,

8) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

9) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

11) -(C_0-C_4)-alkylene-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by halogen, phenyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

14) -(C_1-C_3)-fluoroalkyl,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidine, piperidine, 2-aza-bicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl, or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14, and

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

19. A compound of the formula I as claimed in claims 16 to 18, where

R1 is 1) hydrogen atom or

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

R2 is 1) -(C_1-C_6)-alkylene-NH_2,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-pyridyl-NH_2,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-piperidinyl-NH_2,

4) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(=NH)-(C_1-C_4)-alkyl,

6) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl-NH_2,

7) -(C_1-C_4)-alkylene-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

9) -(C_1-C_4)-alkylene-NH-C(O)-(C_1-C_6)-alkyl,

10) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl-NH_2,

11) -(C_1-C_2)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2 or

12 -(C_1-C_2)-alkylene-S-(C_1-C_4)-alkylene-NH_2

R3 is 1) -(C_1-C_4)-alkyl,

2) -(C_1-C_4)-alkylene-(C_3-C_6)-cycloalkyl,

3) -(C_1-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted by –OH,

4) -(C_1-C_6)-alkylene-NH-C(O)-O-(C_1-C_4)-alkylene-phenyl,

5) hydrogen atom,

R4 is -N(R6)$_2$,

where R6 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_6)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_8)-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclopropyl, adamantyl, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by -(C_1-C_4)-alkyl or phenyl,

4) -C(R11)(R12)-adamantanyl,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -(C_0-C_4)-alkylene-Het, where Het is selected from the group of benzimidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, pyridyl, pyrrolidinyl, thiophenyl and benzo[1,3]dioxolyl,

7) 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl,

8) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by phenyl or fluorine,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -(C_1-C_6)-alkylene-phenyl, where phenyl or alkylene are unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

12) -CH(R11)-C(O)-NH-(C_1-C_4)-alkyl,

13) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-bicyclo[3.1.1]heptanyl, where bicyclo[3.1.1]heptanyl is unsubstituted or substituted once to four times by -(C_1-C_4)-alkyl,

14) -(C_1-C_6)-alkylene-C(O)-O-R11, where alkylene is unsubstituted or substituted independently of one another once or twice by chlorine, fluorine, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11, -O-(C_1-C_4)-alkyl, phenyl or -(C_1-C_4)-alkyl,

15) -(C_0-C_4)-alkylene-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, or

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

or the two R6 radicals form together with the N atom to which they are bonded a mono- or bicyclic ring selected from the group of pyrrolidines, 2-azabicyclo[3.2.2]nonane and 7-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, where the ring is unsubstituted or substituted once or twice by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R11, -(C_1-C_4)-alkyl-O-R11 or phenyl,

R7 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R9 is hydrogen atom or -(C_1-C_4)-alkyl,

R11 and R12 are identical or different and are independently of one another

1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-phenyl, where phenyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice or three times by –OH, halogen or -O-(C_1-C_4)-alkyl,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-(C_3-C_{12})-cycloalkyl, where cycloalkyl is selected from the group of cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl, cyclopropyl, adamantanyl, 1,7,7-trimethylbicyclo[3.1.1]heptanyl, decahydronaphthalenyl, octahydro-4,7-methanoindenyl or bicyclo[2.2.1]heptanyl and in which cycloalkyl is unsubstituted or substituted independently of one another once, twice, three or four times by -(C_1-C_4)-alkyl, -C(O)-O-R13 or phenyl or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-indolyl,

R13 is 1) hydrogen atom,

2) -(C_1-C_4)-alkyl,

3) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-O-R14,

4) -(C_0-C_4)-alkylene-C(O)-R14 or

5) -(C_0-C_4)-alkylene-O-R14,

R14 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, -NH_2 or –OH and

R15 is hydrogen atom, -(C_1-C_4)-alkyl, –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 or halogen.

20. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 16 to 19, which is the compound of the formula I S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid hydrochloride, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-3-methyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-2-phenyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-1-isobutylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((S)-1-ethylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,4-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-phenyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methoxy-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[2-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(1-

methoxycarbonyl-1-methyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,2-diphenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylcarb-amoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(4-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxy-carbonyl-3-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, ethyl (1R,2S)-2-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclohexane-carboxylate, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(2-phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-((1S,2S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-6-benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino}-cyclopentanecarboxylic acid methyl ester, (S)-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-5-benzyloxycarbonylamino-pentanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(3-methyl-isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-

benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-cyclopropylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-cyclohexylmethyl-2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1S,2R)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(thiophen-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(R)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-propylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(biphenyl-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((R)-2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-methyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,3,3-trifluoro-propylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2-methyl-butyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-

(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3,5-difluoro-benzylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(2,3-dimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-2-{3-[(R)-1-(adamantan-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-6-amino-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1,3-dimethyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-isobutylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-2-(3-{(R)-1-[(adamantan-1-ylmethyl)-carbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-6-amino-hexanoic acid, (S)-2-{3-[(R)-1-(adamantan-1-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-6-amino-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(1-methoxycarbonyl-1-methyl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, S)-6-amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-cyclohexylcarbamoyl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, 1-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxy-pentyl)-ureido]-3-cyclohexyl-propionylamino}-cyclopropanecarboxylic acid ethyl ester, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[((1S,2S)-2,6,6-trimethyl-bicyclo[3.1.1]hept-3-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(S)-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-1-cyclohexylmethyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, 3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-cyclohexyl-1-[(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, 3-(3-amino-cyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-cyclohexyl-1-{(S)-1-[(S)-2-(4-hydroxy-phenyl)-1-

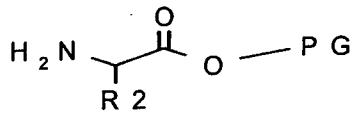
methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl}-ethyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-{(S)-1-[(S)-2-(1H-indol-3-yl)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl}-pentyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[1-((S)-1-benzyl-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-2-cyclohexyl-ethyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((1S,2R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-5-guanidino-pentanoic acid, (S)-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[1-(1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-5-guanidino- pentanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxy-2-phenyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-butylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxy-carbonylamino-1-((R)-1-carbamoyl-2-methyl-butylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, 2-{(S)-3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-5-guanidino-pentanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(decahydro-naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionic acid, (R)-3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionic acid, (S)-5-amino-2-(3-{2-cyclohexyl-1-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ethyl}-ureido)-pentanoic acid, 6-amino-2-{3-[(R)-2-phenyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[2-methyl-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-propyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[(R)-cyclohexyl-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[3-methyl-1-((R)-

(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexanoic acid, 3-(3-amino-cyclobutyl)-2-{3-[(R)-1-(bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-propionic acid trifluoroacetate, 6-amino-2-{3-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-methyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[1-methyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]-hept-2-ylcarbamoyl)-butyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(S)-1-(4-tert-butyl-cyclohexylcarbamoyl)-2-cyclohexyl-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(S)-2-cyclohexyl-1-(3,3,5-trimethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-4-guanidino-oxy-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-butanoic acid, 6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclopropyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, 6-amino-2-{3-[(R)-2-cyclobutyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, 3-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-propionic acid, 6-amino-2-{3-[2-cyclopentyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((R)-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-phenyl-propylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonyl-amino-1-[(S)-1-((1S,4R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-cyclopropylcarbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethylcarb-amoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-ethoxycarbonyl-2-methyl-

propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-[3-((R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-{(S)-1-[(S)-1-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propylcarbamoyl}-pentyl)-ureido]-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(3-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((R)-1-phenyl-ethylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-5-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-(3-methyl-butylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentanoic acid hydrochloride, (S)-5-amino-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}-pentanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-((S)-1-cyclohexyl-ethylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-((1R,2S)-2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-2-methyl-1-(2-methyl-cyclohexylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoic acid, (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-[(S)-1-(4-chloro-benzylcarbamoyl)-2-methyl-propylcarbamoyl]-pentyl}-ureido)-hexanoid acid, (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benzyloxycarbonylamino-1-((S)-1-carbamoyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-pentyl]-ureido}-hexanoic acid, (R)-3-(2-amino-ethanesulfonyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionic acid or (R)-3-(2-amino-ethylsulfanyl)-2-{3-[(R)-2-cyclohexyl-1-((1R, 2S, 4R)-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-ureido}propionic acid.

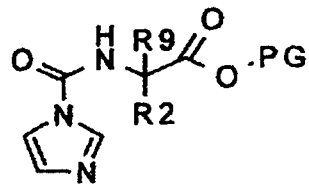
21. A process for preparing the compound of the formula I as claimed in one or more of claims 11 to 20, which comprises

a) reacting a compound of the formula II



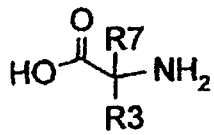
(II)

where R2 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, with a phosgene equivalent such as carbonyldiimidazole, diphosgene, triphosgene or phosgene to give an intermediate of the formula III



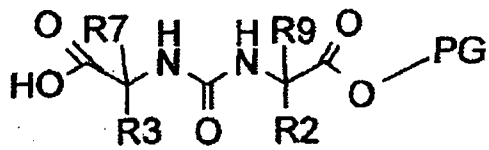
(III)

where R2, R9 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and reacting the compound of the formula III with an amino acid of the formula IV



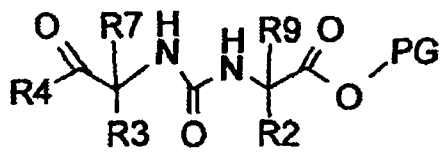
(IV)

where R3 and R7 have the meaning mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula V



(V)

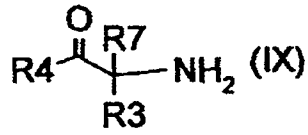
where R2, R3, R7, R9 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and subsequently the compound of the formula V is reacted with an amine of the formula $NH(R6)_2$, where R6 has the meaning mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula VI



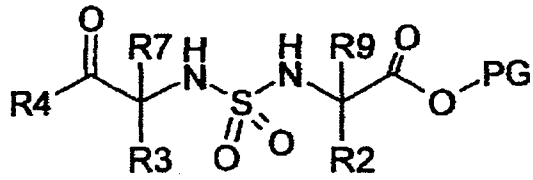
(VI)

where R2, R3, R4, R7, R9 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and is then converted into a compound of the formula I, or

b) a compound of the formula II is reacted with a compound of the formula IX



where R3, R4, R7 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, to give a compound of the formula X



where R2, R3, R4, R7, R9 and PG have the meanings mentioned in the compound of the formula I, and is then converted into a compound of the formula I, or

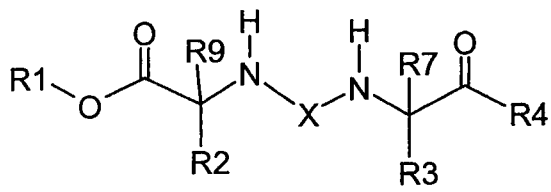
c) fractionating a compound of the formula I prepared by processes a) or b), or a suitable precursor of the formula I which occurs in enantiomeric forms owing to its chemical structure, by salt formation with enantiopure acids or bases, chromatography on chiral stationary phases or derivatization by means of chiral enantiopure compounds such as amino acids, separation of the diastereomers obtained in this way, and elimination of the chiral auxiliary groups into the pure enantiomers, or

d) either isolating in free form the compound of the formula I prepared by processes a), b) or c), or converting into physiologically tolerated salts in the case where acidic or basic groups are present.

22. A medicament having an effective content of at least one compound of the formula I as claimed in one or more of claims 11 to 20 together with a pharmaceutically suitable and physiologically tolerated carrier, additive, and/or other active ingredients and excipients.

Urea and sulfamide derivatives as TAFIa inhibitors

The invention relates to compounds of the formula I



(I)

which are inhibitors of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. The compounds of the formula I are suitable for manufacturing medicaments for the prophylaxis, secondary prevention and therapy of one or more disorders which are associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

Derivados de urea y de sulfamida en calidad de inhibidores de TAFIa

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I que inhiben la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina activado), a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

La enzima TAFIa es producida, por ejemplo, a través de la activación de la trombina a partir del zimógeno, un inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI). La enzima TAFI también se denomina procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa U o procarboxipeptidasa R, y es una proenzima similar a la carboxipeptidasa B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, págs. 2511 – 2518).

Durante la formación de un coágulo se genera trombina como producto final de la cascada de la coagulación, e induce la conversión del fibrinógeno plasmático soluble en una matriz de fibrina insoluble. Al mismo tiempo, la trombina activa al inhibidor de la fibrinolisis endógeno TAFI. Por tanto, el TAFI activado (TAFIa) se produce durante la formación de trombos y la lisis del zimógeno TAFI mediante la acción de la trombina; la trombomodulina, en un complejo con la trombina, aumenta este efecto aproximadamente 1250 veces. El TAFIa escinde aminoácidos básicos en el extremo carboxi de fragmentos de fibrina. La pérdida de lisinas carboxi-terminales como sitios de unión para el plasminógeno conduce, entonces, a la inhibición de la fibrinolisis. Unos inhibidores eficaces de la TAFIa evitan la pérdida de estos sitios de unión de lisina de alta afinidad para el plasminógeno y, de esta manera, ayudan a la fibrinolisis endógena por la plasmina: los inhibidores de TAFIa tienen efectos profibrinolíticos.

Para mantener la hemostasis en la sangre se han desarrollado mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre y a la ruptura de coágulos; éstos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, la fibrina se produce en mayores cantidades, de forma que los procesos patológicos de la formación de trombos pueden conducir a estados patológicos graves en seres humanos.

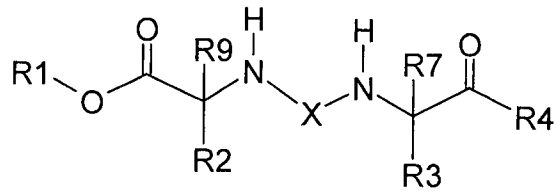
Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica el riesgo de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinolisis endógena - sin influir en la coagulación y agregación plaquetaria - es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinolisis. Por tanto, es posible tanto contrarrestar la formación de un

trombo clínicamente importante como aumentar la lisis de un coágulo preexistente. Por otra parte, no se dificulta la construcción de un tapón hemostático, de forma que, probablemente, no se espera una diatesis hemorrágica (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, páginas 1566 – 1574).

Inhibidores de TAFIa se han descrito previamente en la solicitud internacional WO2005/105781.

Los inhibidores de TAFIa de la invención resultan adecuados para un uso profiláctico y para un uso terapéutico en seres humanos que padecen trastornos asociados con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Pueden emplearse para la prevención secundaria y son adecuados para terapia aguda y a largo plazo.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula I



(I)

y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de uno o más trastornos asociados con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos, en que

X es -C(O)- o -SO_2-,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquilen (C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{14}),

R2 es el radical de fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) -$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH(alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) -O-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) -$(CH_2)_n$-SO_x-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, -NH_2, -CF_3 o -O-CF_3,

2) -alquilen (C_0-C_6)-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces

con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -C(O)-$N(R8)_2$ o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG,

11) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

12) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

13) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o

16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con –$N(R5)_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6)-,

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-$N(R13)_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que X es –C(O)-.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que X es –SO_2-.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que X es –C(O)-,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -$N(R6)_2$,

en que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no

sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es –C(O)-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y

una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es $-N(R6)_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidro naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en el que Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo,

imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1 -C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1 -C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no

sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo-(C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es –C(O)-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N($R6)_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, tetrahidronaftalenilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es -SO_2-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_4),
3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),
4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,
5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N($R13)_2$ o
6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_4),
3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,
4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o
5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-NH_2$ u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, –OH, $-CF_3$ o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es $-SO_2-$,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o
2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,
2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,
3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,
4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,
5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,
6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),
7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,
8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y

una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidro naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está

no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido,

independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo-(C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona

del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -O-CF_3, -NH_2, -OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es -SO_2-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6) o

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está

sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro 4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH$_2$,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH$_2$-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o

está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) $-CH_2-CF_2-CF_3$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) alquilen-(C_0-C_4)-O-R14,

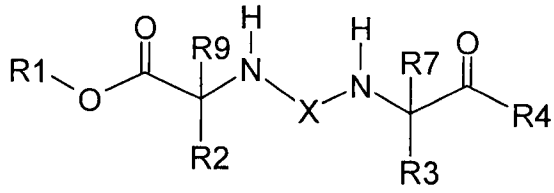
R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-NH_2$ u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, –OH, $-CF_3$ o

halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I en el contexto de uno o más trastornos de la serie infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización y angioplastia y procesos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de procesos quirúrgicos tales como en operaciones de rodilla y de cadera, o en el contexto de coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con inflamación, o aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, trastornos inflamatorios y degenerativos de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares o prevención o tratamiento de la formación de cicatrices.

La invención también se refiere al compuesto de la fórmula I



(I)

y/o a una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

X es $-SO_2-$,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}),

R2 es un radical de la fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH (alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, $-NH_2$, $-CF_3$ o $-O-CF_3$,

2) -alquilen (C_0-C_6)-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen-(C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo no está sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres

veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N($R6)_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -C(O)-N($R8)_2$ o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG,

11) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

12) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

13) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o

16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con $-N(R5)_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez,

dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención se refiere, además, al compuesto de la fórmula I donde

X es -SO_2-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_{12})-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez,

dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es -SO_2-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es $-N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo,

benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o

está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula I, en que

X es –SO_2-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

09-57335

TOMO: 2/2

228

51335/09

T2

sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidina, piridina, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) $-CH_2-CF_2-CF_3$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-NH_2$ u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, –OH, $-CF_3$ o halógeno.

La invención también se refiere al compuesto de la fórmula I y/o a una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a la sal fisiológicamente tolerada del compuesto

de fórmula I, en la que

X es –C(O)-,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}),

R2 es el radical de la fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) -$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH(alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) -O-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) -$(CH_2)_n$-SO_x- en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, -NH_2, -CF_3 o –O-CF_3,

2) -alquilen (C_0-C_6)-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil

$(C_1$-$C_4)$-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ o -O-alquilo $(C_1$-$C_4)$,

5) -alquilen $(C_0$-$C_8)$-N(R5)-PG,

6) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-aril $(C_6$-$C_{14})$-alquil $(C_0$-$C_4)$-N(R5)-PG,

7) -alquilen $(C_0$-$C_8)$-O-PG,

8) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-aril $(C_6$-$C_{14})$-alquil $(C_0$-$C_4)$-O-PG,

9) -alquilen $(C_0$-$C_8)$-C(O)-O-R11,

10) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-aril $(C_6$-$C_{14})$-alquil $(C_0$-$C_4)$-C(O)-O-PG,

11) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil $(C_1$-$C_4)$-O-R11 o -O-alquilo $(C_1$-$C_4)$,

12) -fluoroalquilo $(C_1$-$C_3)$,

13) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo $(C_1$-$C_4)$,

15) -alquilen $(C_0$-$C_4)$-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o

16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con $-N(R5)_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo $(C_1$-$C_4)$, -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil $(C_1$-$C_4)$-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo $(C_1$-$C_6)$,

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo $(C_1$-$C_6)$,

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo $(C_1$-$C_6)$,

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo $(C_1$-$C_6)$,

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al compuesto de la fórmula I, en que

X es –C(O)-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una

vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos

heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

La invención también se refiere al compuesto de la fórmula I, en que

X es –C(O)-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está

no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está

sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona

del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-NH_2$ u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, –OH, $-CF_3$ o halógeno.

La invención también se refiere al compuesto de la fórmula I, en que

X es –C(O)-,

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6) o

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH$_2$,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH$_2$-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a

cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

El término "alquilo (C_1-C_6)" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o neohexilo.

El término "-alquileno (C_0-C_4)" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario. "-Alquileno C_0" es un enlace covalente.

El término "-$(CH_2)_n$-, en que n es el número entero cero ó 1" significa el radical metileno en el caso en que n es igual a 1, y el radical tiene el significado de un enlace covalente en el caso de que n sea el número entero cero.

El término "-alquileno (C_1-C_4)" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es una cadena lineal o ramificada y comprende 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2-CH_2-), propileno (-CH_2-CH_2-CH_2-), isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario.

El término "-$(CH_2)_n$- en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3" significa radicales tales como metileno, etileno o propileno. En el caso en el que n es el número entero cero, el radical tiene el significado de un enlace covalente.

El término "cicloalquilo (C_3-C_{12})" significa radicales tales como compuestos derivados de anillos de 3 a 12 miembros, mono-, bi- o tri-cíclicos o puenteados, tales como los monociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, derivados de los biciclos biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decahidronaftaleno, decahidroazuleno, decahidrobenzocicloheptено o dodecahidroheptaleno, o de triciclos tal como adamantano, o derivados de los anillos puenteados, tales como espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano u octahidro-4,7-metanindeno.

La expresión "los R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo" significa radicales tales como compuestos derivados de monociclos de 4 a 8 miembros, que pueden ser saturados

o ser total o parcialmente aromáticos, por ejemplo azetidina, dihidroazeto, azeto, diazetidina, diazeto, pirrolidina, dihidropirrol, pirrol, imidazolidina, dihidroimidazol, imidazol, pirazolina, pirazolidina, piperidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piridina, piperazina, dihidropirazina, pirazina, piridazina, pirimidina, oxazina, azepano, tetrahidroazepina, azepina, azocan, dihidroazocina, hexohidroazocina o azocina, o anillos bicíclicos, tales como 2-azabiciclo[3.2.2]nonano ó 7-azabiciclo[2.2.1]heptano.

El término "-arilo (C_6-C_{14})" significa radicales de carbono aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de radicales –arilo (C_6-C_{14}) son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en especial, los radicales fenilo son radicales arilo preferidos.

La expresión "anillo Het de 4 a 15 miembros" o "Het" significa sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos de carbono, que están presentes en uno, dos o tres sistemas de anillos conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos idénticos o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de estos sistemas de anillos son los radicales acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxol, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, quinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo,

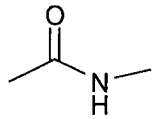
piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Anillos Het preferidos son los radicales isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol y tiofenilo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, especialmente cloro o bromo.

El término "aminoácido" significa compuestos tales como α-aminoácidos que se producen en la naturaleza glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, histidina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico. Histidina, triptófano, serina, treonina, cisteína, metionina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, ácido glutámico y ácido aspártico son particularmente preferidos. Están también incluidos en él aminoácidos que no se producen en la naturaleza, tales como ácido 2-aminoadípico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, ácido 2-aminopimélico, fenilglicina, 3-(2-tienil)alanina, 3-(3-tienil)alanina, sarcosina, 2-(2-tienil)glicina, ácido 2-aminoheptanoico, ácido pipecólico, hidroxilisina, N-metilisoleucina, 6-N-metil-lisina, N-metilvalina, norvalina, norleucina, ornitina, alo-isoleucina, 4-hidroxiprolina, alo-hidroxilisina, alo-treonina, 3-hidroxiprolina, 3-(2-naftil)alanina, 3-(1-naftilalanina), homofenilalanina, homocisteína, ácido 2-amino-3-fenilaminoetilpropiónico, ácido homocisteico, homotriptófano, ácido cisteico, 3-(2-piridil)alanina, 3-(3-piridil)alanina, 3-(4-piridil)alanina, fosfinotricina, 4-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-aminofenilalanina, ciclohexilalanina, citrulina, 5-fluorotriptófano, 5-metoxitriptófano o ácido 2-amino-3-fenilaminopropiónico.

La expresión "enlace péptido" significa estructuras tales como



La expresión "grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi" significa grupos protectores tales como grupos protectores adecuados para funciones amino, por ejemplo el grupo t-butoxicarbonilo, el grupo benciloxicarbonilo o el grupo ftaloílo, y el grupo protector tritilo o tosilo, grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres alquílicos, arílicos o arilalquílicos y grupos protectores adecuados para la función hidroxi son, por ejemplo, ésteres alquílicos, grupos t-butilo, bencilo o tritilo. Grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante técnicas que son bien conocidas o se describen en la presente memoria (véase Green, T.W., Wutz, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª ed., Wiley-Interscience, o Kocienski, P., Protecting Groups (1994), Thieme).

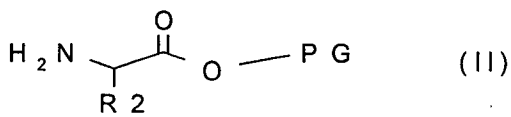
El término "-fluoroalquilo (C_1-C_3)" significa un radical alquilo parcial o completamente fluorado que se deriva, por ejemplo, de los radicales siguientes $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ o $-CF_2-CF_2-CH_2F$.

El término "$-SO_2-$" significa un radical sulfonilo.

El término "-C(O)-" significa un radical carbonilo.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar

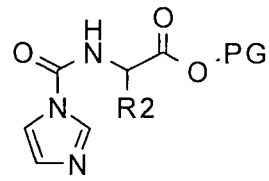
a) un compuesto de la fórmula II



(II)

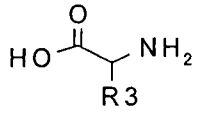
en que R2 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, con un equivalente de fosgeno, tal como carbonildiimidazol,

difosgeno, trifosgeno o fosgeno, para dar un compuesto intermedio de la fórmula III



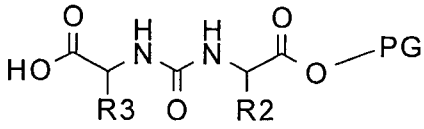
(III)

en que R2 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un aminoácido de la fórmula IV



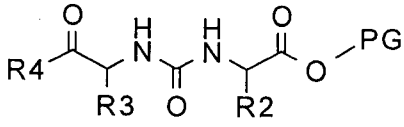
(IV)

en que R3 tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula V



(V)

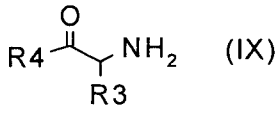
en que R2, R3 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y subsiguientemente el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con una amina de la fórmula $NH(R6)_2$, en el que R6 tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula VI



(VI)

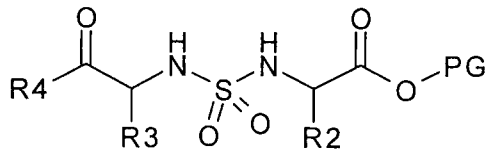
en que R2, R3, R4 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y luego se convierte en un compuesto de la fórmula I, o

b) un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en que R3, R4 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula X



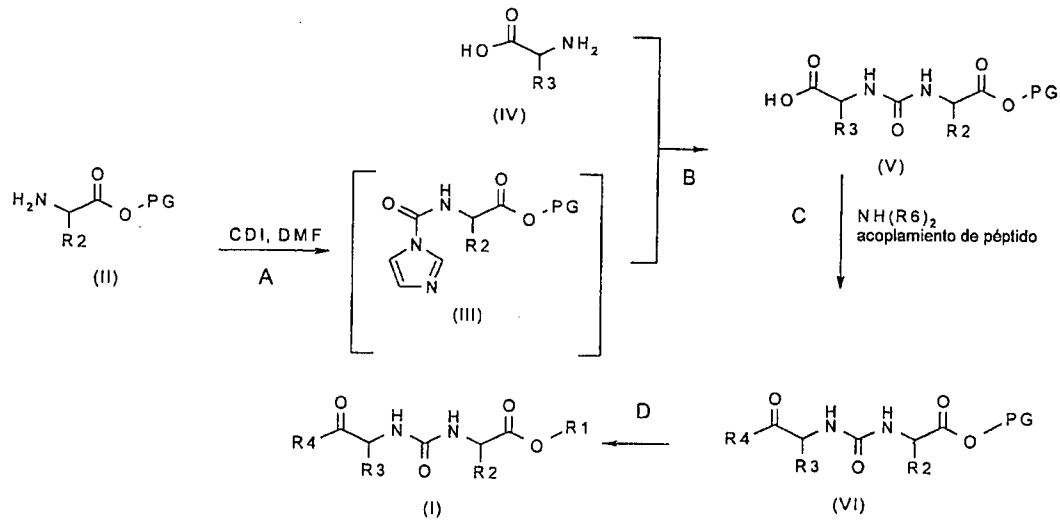
(X)

en que R2, R3, R4 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y luego se convierte en un compuesto de la fórmula I, o

c) fraccionar un compuesto de la fórmula I preparado mediante los procedimientos a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que se produce en formas enantiómeras debido a su estructura química, mediante formación salina con ácidos o bases enantiopuros, cromatografía en fases estacionarias quirales, o derivatización por medio de compuestos enantiopuros quirales tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros, o

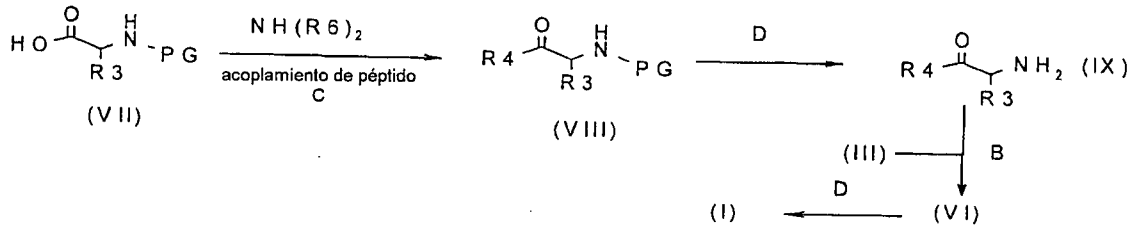
d) aislar en forma libre el compuesto de la fórmula I preparado mediante los procesos a), b) o c) o, en el caso en que estén presentes grupos ácidos o básicos, convertir en las sales fisiológicamente toleradas.

Compuestos de la invención de la fórmula (I) se preparan, por ejemplo, tratando el aminoácido (II) con un equivalente de fosgeno tal como carbonildiimidazol, difosgeno, trifosgeno o fosgeno en un disolvente inerte tal como DMF o diclorometano, y hacer reaccionar el compuesto intermedio (III), dando como resultado en este caso un aminoácido (IV) que está comercialmente disponible o se prepara separando grupos protectores, para dar un compuesto (V), en que PG se define como en el compuesto de la fórmula I. Se forma luego un enlace péptido de (V) con (VI) mediante procesos conocidos a partir de la bibliografía, por ejemplo en presencia de una carbodiimida o con preactivación con (V) como éster activo, añadiendo, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol en disolventes inertes tal como dimetilformamida (DMF) o diclorometano. La desprotección final para dar (I) tiene lugar, a su vez, mediante procedimientos antes reseñados para eliminar grupos protectores tal como se muestra en el Esquema 1 que figura más abajo.



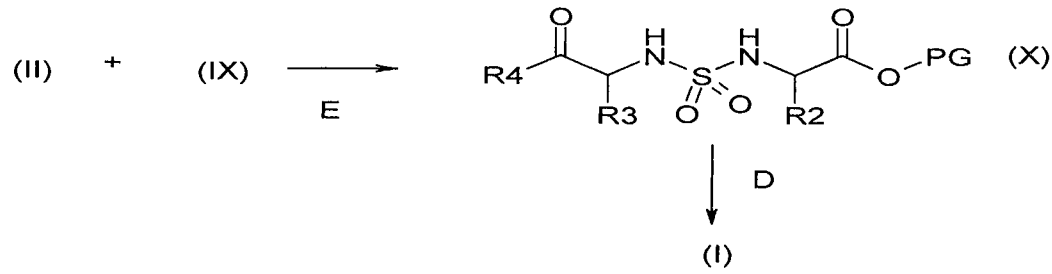
Esquema 1

Como una alternativa a ello, la secuencia de las etapas del procedimiento también se puede variar haciendo reaccionar compuestos de la fórmula (IV) con $NH(R6)_2$ como en la etapa C del procedimiento y llevando a cabo subsiguientemente las etapas B y D del procedimiento.



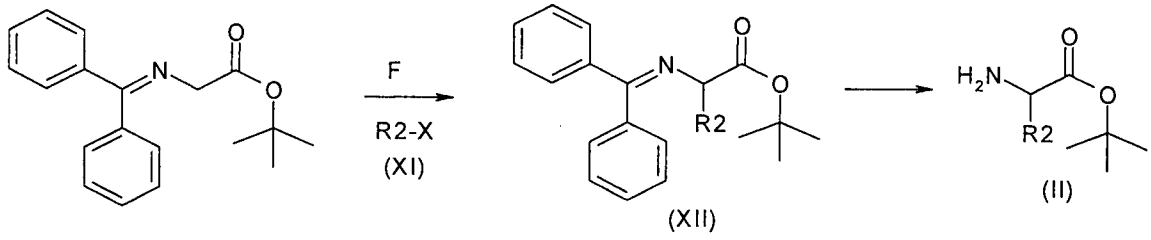
Esquema 2

Un procedimiento adicional para preparar los compuestos de la invención de acuerdo con (I) es la reacción de compuestos (IX) con compuestos del tipo (II) en analogía a A. En un procedimiento descrito por Borghese et al. (*Org. Process Res. Dev.* 2006, 10, 770-775), se preparan compuestos de la fórmula X y se desprotegen subsiguientemente y proporcionan compuestos de la fórmula I:



Esquema 3

Aminas de la fórmula $NH(R6)_2$ significan aminas o derivados peptídicos que están comercialmente disponibles o se preparan mediante procesos descritos en la bibliografía. Los compuestos (II) son comercialmente disponibles o se pueden obtener por alquilación de (benzhidrilidenamino)acetato de terc.-butilo en disolventes adecuados tales como THF o DMF en presencia de bases, tales como hexametildisilazano de litio, KOH, NaOH, CsOH, K_2CO_3 o NaH y desprotección subsiguiente en condiciones ácidas, por ejemplo en ácido clorhídrico diluido o ácido cítrico acuoso (Esquema 4, véase, por ejemplo, J. Ezquerra et al., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34 (52), 8535-8538). Los compuestos (XI) están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía, en que X es un grupo lábil adecuado tal como bromo, yodo, cloro, tosilato o mesilato.



Esquema 4

Un compuesto de la fórmula I preparado según los Esquemas 1 ó 3, o un precursor de la fórmula I adecuado que a causa de su estructura química se da en formas enantiómeras, se puede fraccionar por formación de sal utilizando ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros puros (procedimiento b), o el compuesto de la fórmula I preparado según los Esquemas 1

ó 3 se pueden aislar en forma libre o bien, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convertir en sales fisiológicamente tolerables (procedimiento d).

En la etapa c) del procedimiento, el compuesto de fórmula I, si aparece como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o se produce como sus mezclas en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros puros mediante cromatografía en un material de soporte opcionalmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formar sales, mediante cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como agente auxiliar. Ejemplos de fases estacionarias quirales adecuadas para separación cromatográfica de enantiómeros en capa fina o en columna, son los soportes de gel de sílice modificados (llamados fases de Pirkle) y los carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. También es posible utilizar, para fines analíticos, métodos de cromatografía de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización apropiada, conocida por los expertos en la técnica. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman sales diastereoisómeras con diferente solubilidad con una base ópticamente activa, que normalmente está comercializada, tal como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, se aísla el componente menos soluble como un sólido, se deposita el diastereoisómero más soluble de las aguas madres, y se obtienen los enantiómeros puros de las sales diastereoisómeras obtenidas de esta manera. De la misma forma es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de la fórmula I que comprenden un grupo básico, tal como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+)- y (-)-mandélico, en los enantiómeros puros. Los compuestos quirales que comprenden funciones alcohol o amina también pueden convertirse con aminoácidos enantiopuros activados de forma apropiada u opcionalmente N-protegidos para producir los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantiopuros carboxi-protegidos, en las amidas, o con los ácidos hidroxicarboxílicos enantiopuros, como ácido láctico, para producir los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del residuo aminoácido o alcohol introducido en las formas enantioméricamente puras se puede utilizar también para separar los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereoisómeros que

están ahora presentes por cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas, y eliminando después los restos quirales de nuevo por métodos adecuados.

Otra posibilidad con algunos de los compuestos de la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar las estructuras marco. Así, es posible, cuando resulte apropiado, emplear también otros procesos o procesos simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado previamente de una forma enatiomérica o diastereoméricamente pura mediante procesos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en particular, que se emplean procesos enantioselectivos en la síntesis de las estructuras básicas, o también se puede realizar una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. De forma similar, puede lograrse una simplificación de estas separaciones actuando en dos o más etapas.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden estar en forma de sus sales o en la forma libre. Se prefieren las sales aceptables farmacológicamente, por ejemplo sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, y las sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos. Las sales fisiológicamente toleradas se preparan a partir de compuestos de la fórmula I capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, en la etapa c) del procedimiento de una manera conocida en sí misma. Los compuestos de la fórmula I forman sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o, cuando resulte apropiado, sales de amonio sustituido estables con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietil-amina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también con aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de la fórmula I tienen grupos básicos, también es posible preparar sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Son adecuados para este fin tanto ácidos inorgánicos como ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidosulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietansulfónico, acético,

oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

La invención también se refiere a medicamentos caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes y excipientes farmaceúticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

A causa de las propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención resultan adecuados para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todos los trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición de TAFIa. Por tanto, los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para un uso profiláctico y para un uso terapéutico en seres humanos. Resultan adecuados para un tratamiento agudo y para una terapia a largo plazo. Los inhibidores de TAFIa pueden emplearse en pacientes que padecen deterioros de su bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

Éstos incluyen infarto de miocardio, angina de pecho y todos los demás tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización, angioplastia y procesos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass. Los inhibidores de TAFIa también pueden emplearse en todos los procesos que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas tales como, por ejemplo, para pacientes de diálisis y pacientes con catéteres internos. Los inhibidores de TAFIa pueden emplearse para reducir el riesgo de trombosis después de procesos quirúrgicos tales como en operaciones de articulaciones de rodilla y cadera.

Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los trastornos del

sistema hemostático (p. ej. depósitos de fibrina) se han implicado en mecanismos que conducen al crecimiento tumoral y metástasis tumoral, y en los trastornos articulares inflamatorias y degenerativas tales como artritis reumatoide y artrosis. Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para frenar o prevenir estos procesos.

Otras indicaciones para el uso de inhibidores de TAFIa son los cambios fibróticos del pulmón, tal como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), y del ojo, como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

Los medicamentos de la invención pueden ser administrados por vía oral, por inhalación, por vía rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible que las endoprótesis vasculares y otras superficies que se ponen en contacto con la sangre en el cuerpo estén revestidas con inhibidores de TAFIa.

La invención también se refiere a un procedimiento para producir un medicamento, que comprende preparar una forma de dosificación adecuada de al menos un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerado y, cuando resulte apropiado, más ingredientes activos, aditivos o excipientes adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos revestidos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, jarabes, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, y productos con liberación retardada del ingrediente activo, en cuya producción se utilizan adyuvantes convencionales, tales como vehículos, disgregantes, ligantes, agentes de revestimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromas, edulcorantes y solubilizantes. Son excipientes que se utilizan frecuentemente, y que se pueden mencionar, carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteínas lácteas, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, tales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, de cacahuete o de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como glicerol.

Los productos farmacéuticos se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, en las que cada unidad comprende, como ingrediente activo, una dosis particular del compuesto de la invención de la fórmula I. En el caso de unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos o supositorios, esta dosis puede ascender hasta aproximadamente 1000 mg, pero con preferencia se sitúa en aproximadamente 50 a 300 mg y, en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas, puede ascender hasta aproximadamente 300 mg, pero con preferencia se sitúa en aproximadamente 10 a 100 mg.

Las dosis diarias indicadas para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg son, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, desde aproximadamente 2 mg a 1000 mg del ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg a 500 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias, también pueden resultar apropiadas unas dosis diarias mayores o menores. La dosis diaria puede administrarse mediante una única administración en forma de una unidad de dosificación unitaria, o también una pluralidad de unidades de dosificación más pequeñas, o mediante una administración múltiple de dosis divididas en intervalos concretos.

Los inhibidores de TAFIa pueden administrarse tanto como monoterapia como junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias que tengan actividad profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores de la glucosa sanguínea, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos.

Ejemplos

Los productos finales normalmente se determinan mediante métodos de espectroscopía de masas (FAB-, ESI-MS) y RMN de ^1H; el pico principal o los dos picos principales se indican en cada caso. Las temperaturas se indican en grados Celsius, RT significa temperatura ambiente (21°C a 24°C). Las abreviaturas utilizadas se explican o se corresponden con las convenciones habituales. A menos que se indique lo contrario, los análisis de LC/MS se realizan bajo las siguientes condiciones:

Método A: = columna del método: YMC Jsphere H80 20x2 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN: H_2O + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05%, gradiente: 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min) a 95:5 (2,4 min) a 4:96 (2,45 min) caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 30°C.

Método B: columna: YMC Jsphere H80 33x2,1 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 5:95 (0 min) hasta 95:5 (2,5 min) hasta 95:5 (3,0 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 30°C.

Método C: columna: YMC Jsphere H80 33x2,1 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN + ácido fórmico al 0,08%: H_2O + ácido fórmico al 0,1%, gradiente: 5:95 (0 min) hasta 95:5 (2,5 min) hasta 95:5 (3,0 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 30°C.

Método D: columna: YMC Jsphere H80 33x2,1 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 5:95 (0-0,5 min) hasta 95:5 (3,5 min) hasta 95:5 (4,0 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 30°C.

Método E: columna: YMC Jsphere H80 33x2,1 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 2:98 (0-1,0 min) hasta 95:5 (5,0 min) hasta 95:5 (6,2 min), caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 30°C.

Método F: columna: YMC Jsphere H80 33x2,1 mm, material de carga 4 µm, fase móvil: CH_3CN + TFA al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 5:95 (0 min) hasta 95:5 (3,4 min) hasta 95:5 (4,4 min), caudal: 1,0 ml/min, temperatura: 30°C.

A menos que se indique otra cosa, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo en gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo/heptano como fase móvil. Las separaciones preparativas sobre gel de sílice (HPLC) en fase inversa (RP) se llevaron a cabo, a menos que se indique otra cosa, bajo las siguientes condiciones: columna Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5 µm, fase móvil A: H_2O + TFA al 0,1%, fase B: 80% acetonitrilo + TFA al 0,1%, caudal 25 ml/ min, 0-7 min. 100% A , 7-22 min a 100% B, 22-30 min 100% B, 30-33 min a 100% A, 33-35 min 100% A.

La evaporación de los disolventes normalmente tuvo lugar a presión reducida en un evaporador rotatorio a 35°C hasta 45°C.

Ejemplo 1

Hidrocloruro de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-buticarbamoil)-2-fenil-etil]-

ureido}-hexanoico

Ejemplo 1a)

(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbamato de terc.-butilo

Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,685 g, 11 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 2,270 g, 11 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de N-Boc-D-fenilalanina (2,653 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) y se agitaron a RT durante 2 h. Subsiguientemente, se añadió isoamilamina (1,162 ml, 10 mmol) y la agitación se continuó a RT. El dejar reposar durante una noche siguió la filtración, concentración del filtrado, recogida en acetato de etilo, filtración renovada, lavado sucesivo con solución saturada de $NaHCO_3$ y HCl 1N, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró.

Datos de LC/MS R_t (min) 1,568; calculado (calc.): $[M+H]^+$ = 335,47, encontrado (enc.): 235,15 (-terc.-butiloxicarbonilo durante la medición) (Método A)

Ejemplo 1b)

(R)-2-amino-N-(3-metil-butil)-3-fenil-propionamida

Una solución del producto bruto del Ejemplo 1a) (2,710 g, 8,103 mmol) en diclorometano/ácido trifluoroacético (TFA) (60 ml, 1:1 v/v) se agitó a RT durante 30 min. La solución se concentró, se recogió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1N. La fase acuosa se hizo débilmente alcalina con hidróxido de potasio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron.

Datos de LC/MS: R_t (min.) 0,978; calc.: $[M+H]^+$ = 235,35, enc.: 235,15 (método A)

Ejemplo 1c)

(S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-buticarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoato de terc.-butilo

El producto bruto del Ejemplo 1b) (1,380 g, 5,889 mmol) se añadió a una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0,955 g, 5,889 mmol) en dimetilformamida (DMF) (21 ml) y se agitó a RT durante 1h. Luego se añadieron trietilamina (1,633 ml, 11,780 mmol) e hidrocloruro de (S)-2-amino-6-terc.-butoxicarbonilaminohexanoato de terc.-butilo (1,996 g, 5,889 mmol), y la mezcla se dejó reposar a RT durante una noche. La solución se concentró y se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por HPLC preparativa.

Datos de LC/MS: R_t (min.) 1,757; calc.: $[M+H]^+$ = 563,76, enc.: 563,35 (método A)

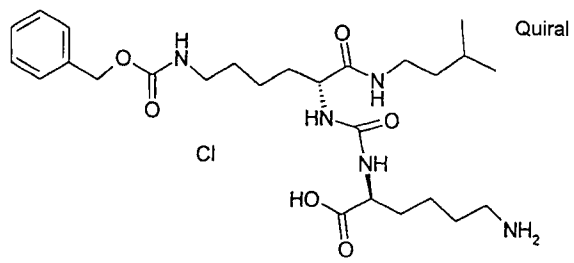
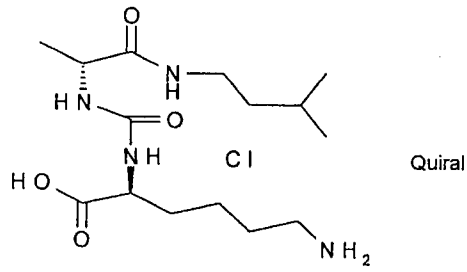
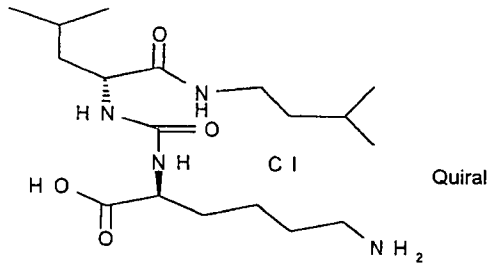
Ejemplo 1d)

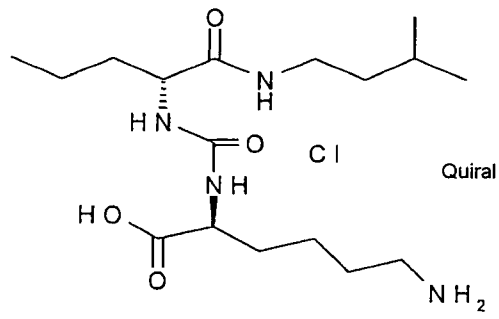
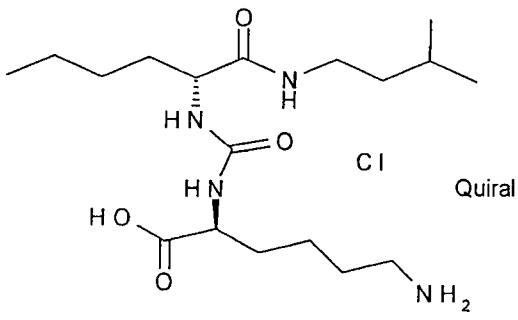
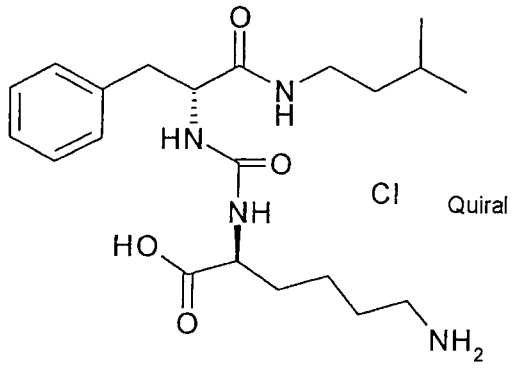
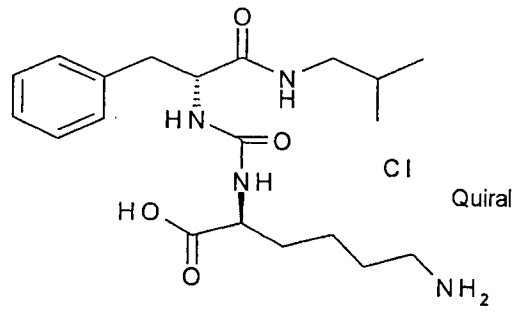
Hidrocloruro de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-buticarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico

El producto del Ejemplo 1c) (0,500 g, 0,889 mmol) se disolvió en diclorometano/TFA (10 ml, 1:1, v/v) y se agitó a RT durante 2 h. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto reunidas se mezclaron con HCl 2N, se concentraron y liofilizaron.

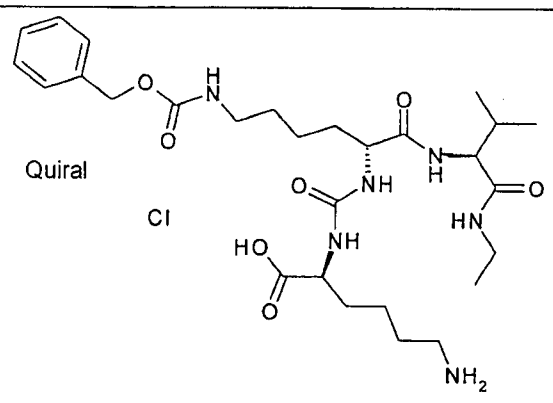
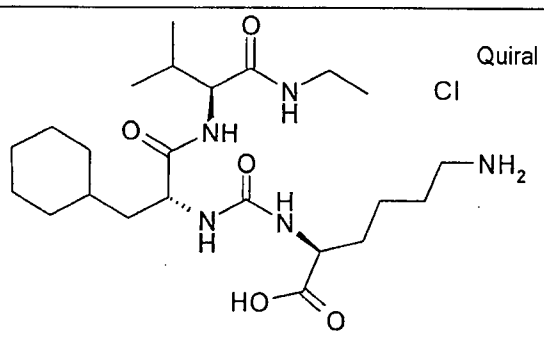
Datos de LC/MS: R_t (min.) 0,971; calc.: $[M+H]^+$ = 407,54, enc.: 407,30 (método A)

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al ejemplo 1:

Ejemplo	Fórmula	Método de LC/MS	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ enc.
2	 Quiral	A	1,067 min	522,66	522,35
3	 Quiral	A	0,788 min	331,43	331,25
4	 Quiral	A	0,974 min	373,51	373,25

5		A	0,931 min	359,48	359,25
6		A	0,980 min	373,51	373,25
7		A	1,021 min	407,53	407,25
8		A	0,943 min	393,5	393,25

260

9		A	1,052 min	579,71	579,35
10		A	1,042 min	470,63	470,35

Ejemplo 11

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico

Ejemplo 11a)

Trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico

5 ml de TFA se añadieron a una solución de ácido (R)-N-Boc-2-amino-3-ciclohexilpropanoico (3,0 g, 11,1 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2, y la mezcla se agitó a RT durante una noche. Después de completarse la desprotección, el CH_2Cl_2 se separó por evaporación y el sólido remanente se mezcló con 50 ml de H_2O y se liofilizó. Rendimiento: 2,84 g (90%) de trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 11b)

(S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-[3-((R)-1-carboxi-2-ciclohexil-etil)-ureido]-hexanoato de terc.-butilo

Hidrocloruro de (S)-2-amino-6-terc.-butoxicarbonilaminohexanoato de terc.-butilo comercial (1,95 g, 5,75 mmol) se mezcló en 30 ml de DMF con NEt_3 (0,8 ml, 5,754 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,933 g, 5,754 mmol) y se agitó a RT durante 30 min. Luego se añadieron trifluoroacetato de ácido (R)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico (1,64 g, 5,754 mmol) y NEt_3 (1,6 ml, 11,5 mmol), y la mezcla se

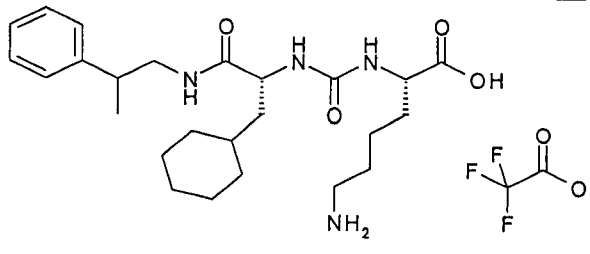
calentó a 80°C hasta que se convirtió por completo la imidazolida formada como compuesto intermedio. El producto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (gradiente de CH_2Cl_2/MeOH). Rendimiento: 2,1 g (73%) de (S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-[3-((R)-1-carboxi-2-ciclohexiletil)-ureido]-hexanoato de terc.-butilo

Ejemplo 11c)

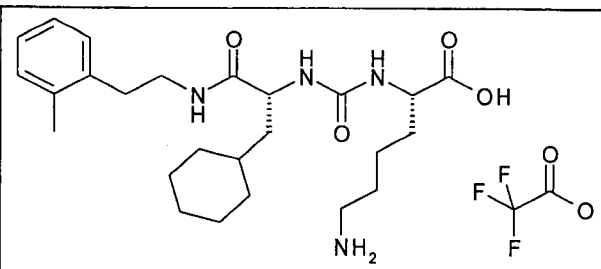
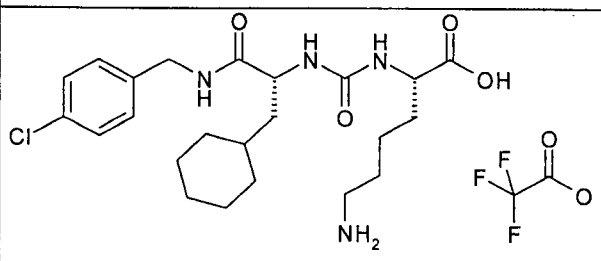
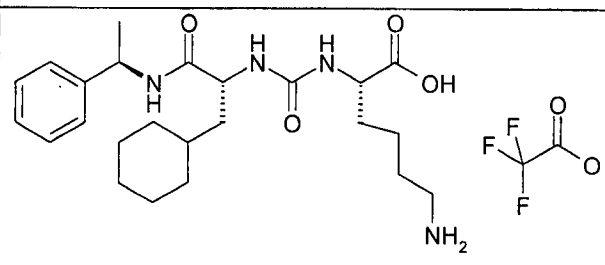
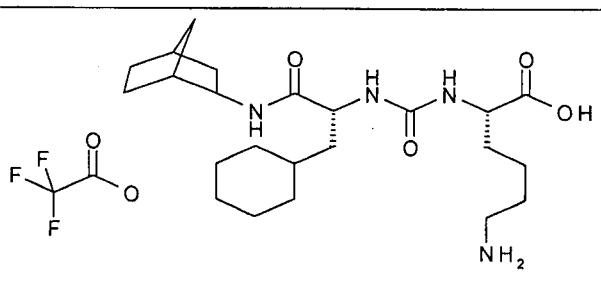
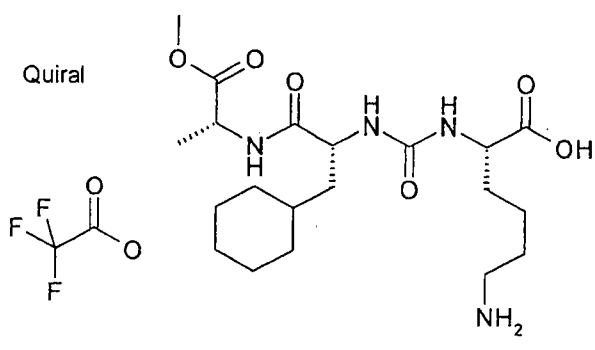
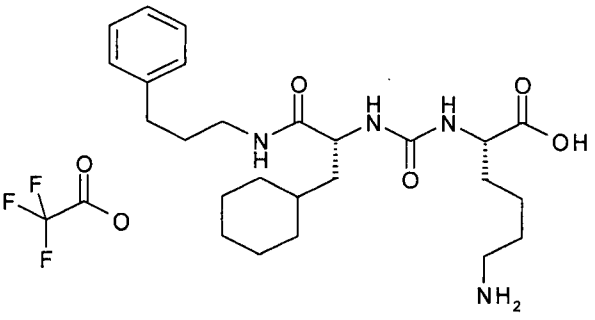
Trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico

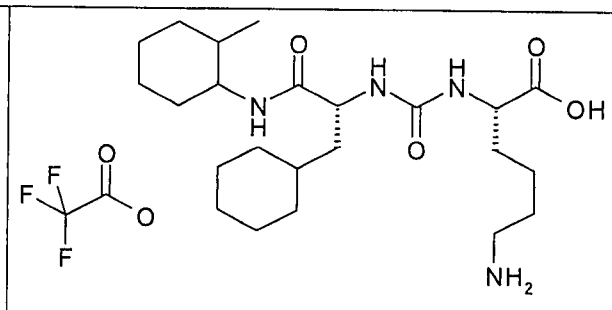
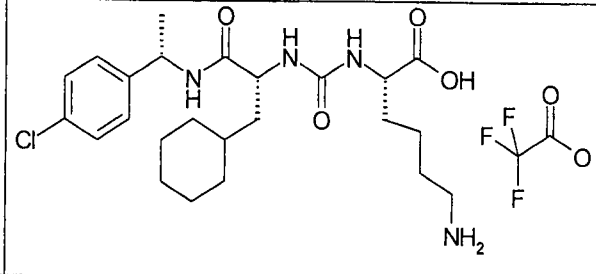
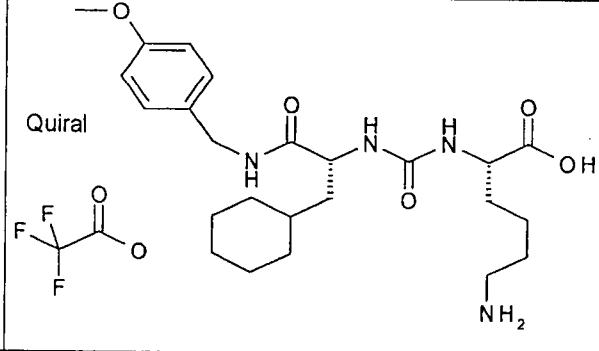
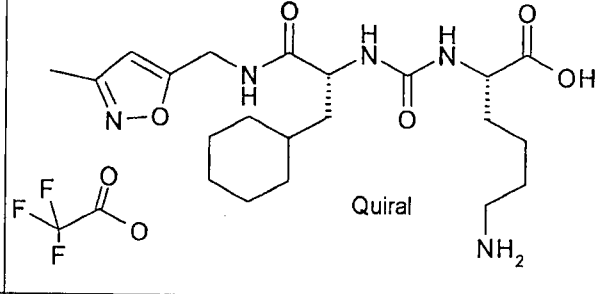
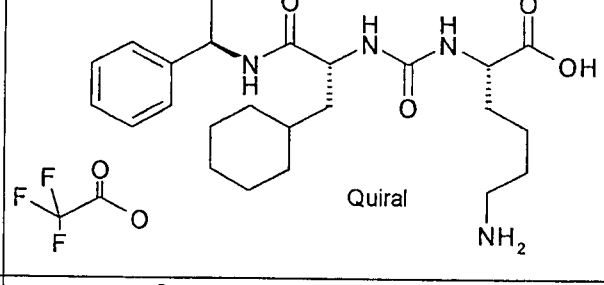
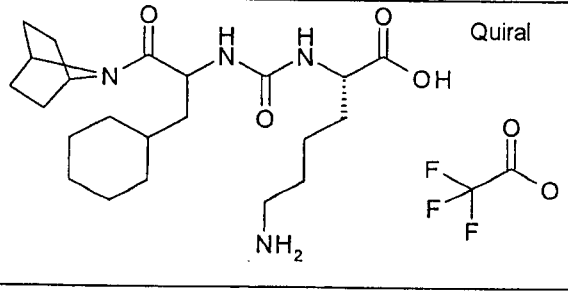
N-metilmorfolina (53 µl, 0,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,208 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (36,8 mg, 0,192 mmol) se añadieron en la secuencia establecida a una solución de (S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-[3-((R)-1-carboxi-2-ciclohexil-etil)-ureido]-hexanoato de terc.-butilo (80 mg, 0,16 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (22,9 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT durante aproximadamente 14 h. La extracción con CH_2Cl_2/H_2O, el secado de la fase orgánica con $MgSO_4$ y la evaporación proporcionaron (S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluorobencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoato de terc.-butilo en forma de un producto bruto. El producto bruto completo se disolvió en 4 ml de CH_2Cl_2, se añadió 1 ml de TFA y, después de 4 h, se añadieron 0,5 ml adicionales de TFA y la desprotección se llevó a cabo a RT durante aproximadamente 10 h. La purificación del producto bruto desprotegido mediante HPLC preparativa proporcionó 25 mg (27%) de trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluorobencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico.

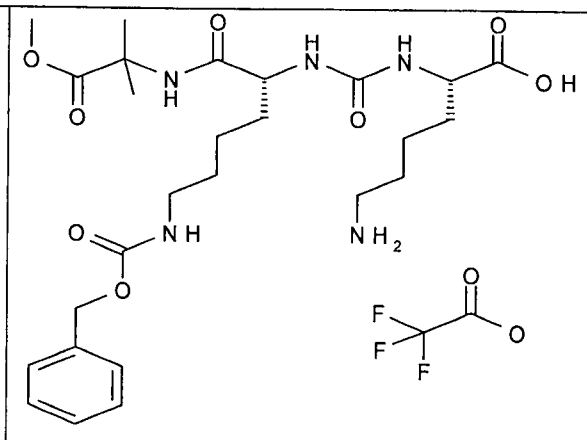
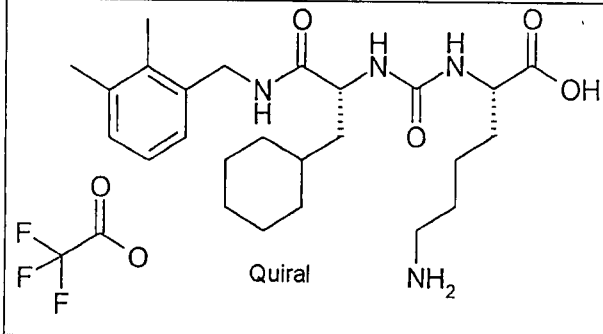
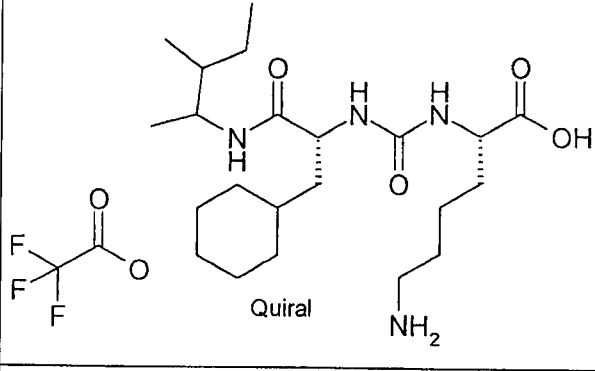
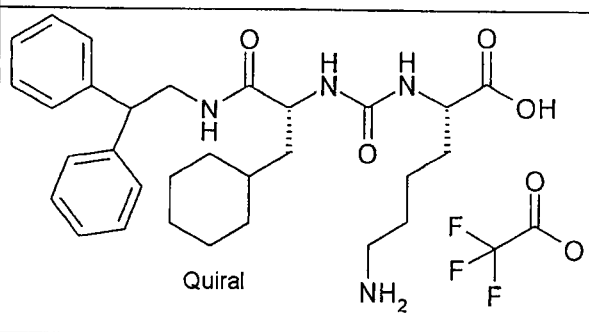
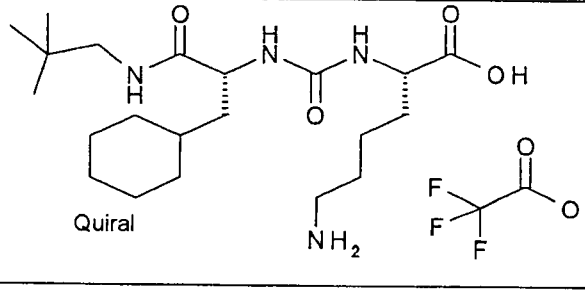
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 11:

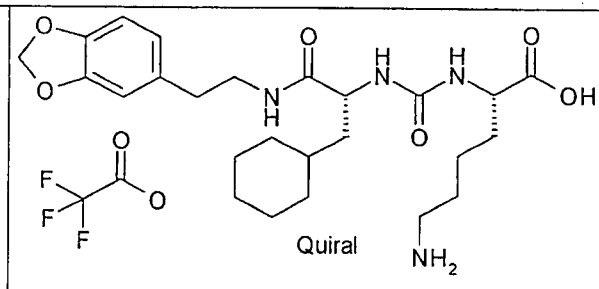
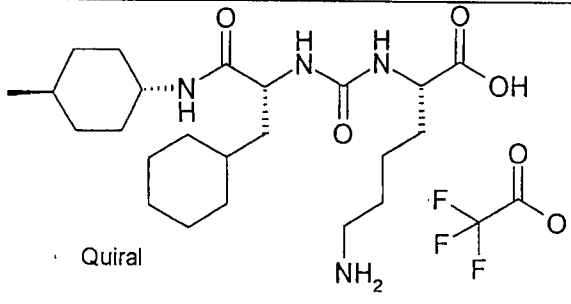
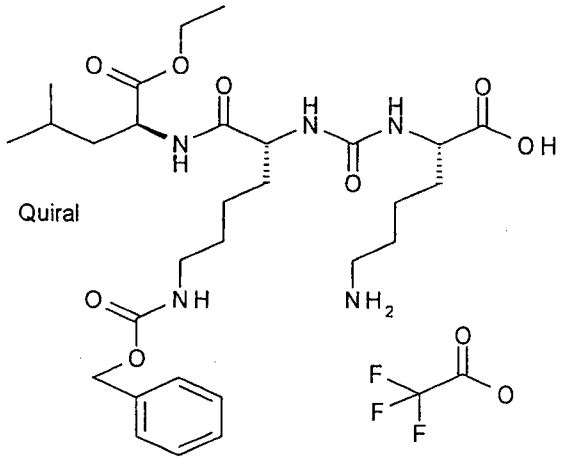
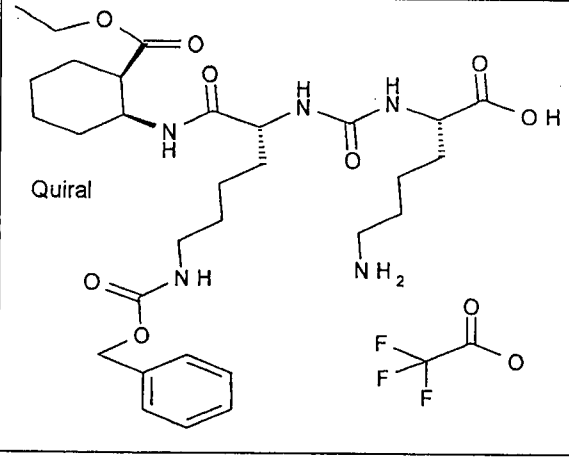
Ejemplo	Fórmula	Método de LC/MS	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ enc.
12		B	1,33 min	461,31	461,28

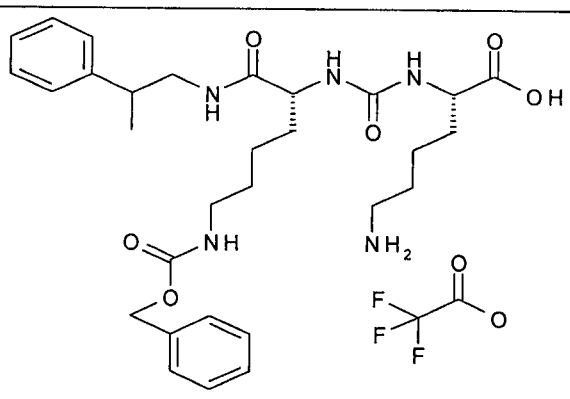
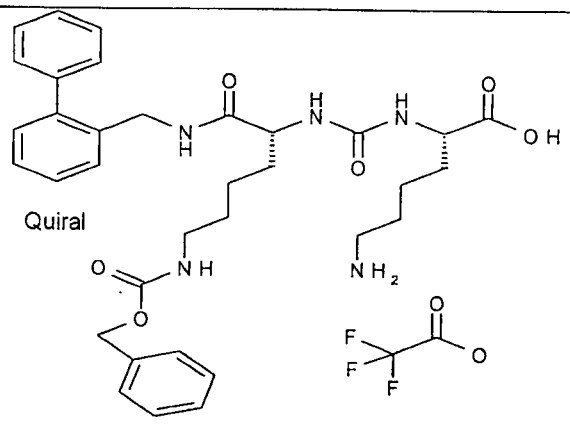
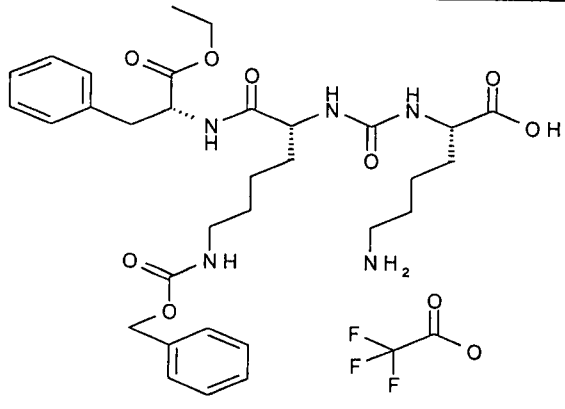
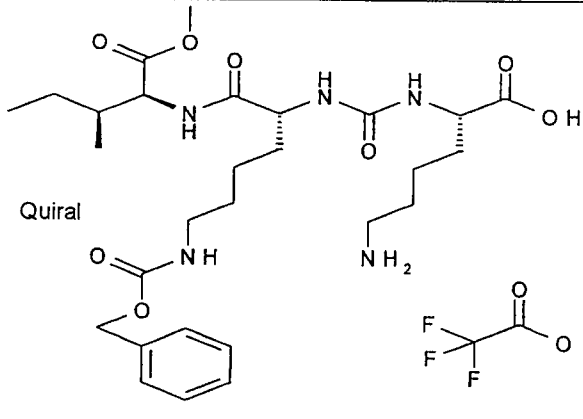
262

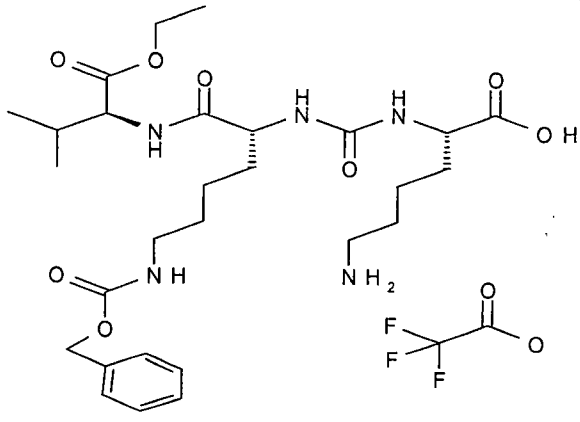
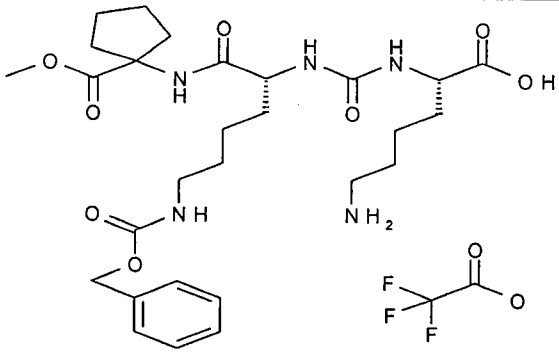
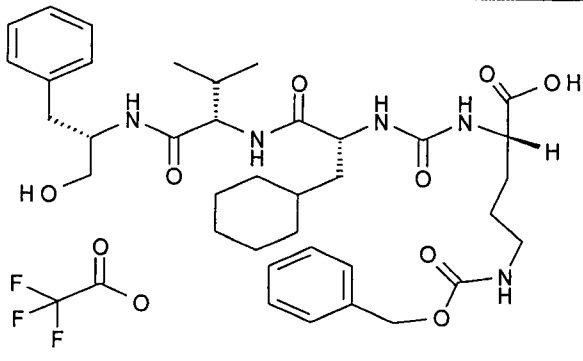
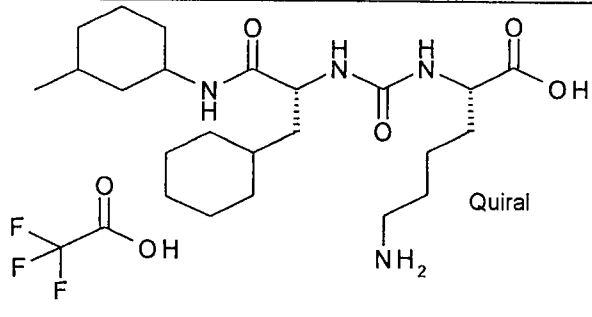
13		B	1,33 min	461,31	461,29
14		B	1,50 min	467,24	467,43
15		B	1,33 min	447,29	447,25
16		B	1,33 min	437,31	437,27
17		1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 13,0-12,0 (ancho, 1H), 8,38 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,80-2,70 (m, 2H), 1,80-1,05 (m, 22H), 0,95-0,78 (m, 2H).			
18		B	1,34 min	461,31	461,29

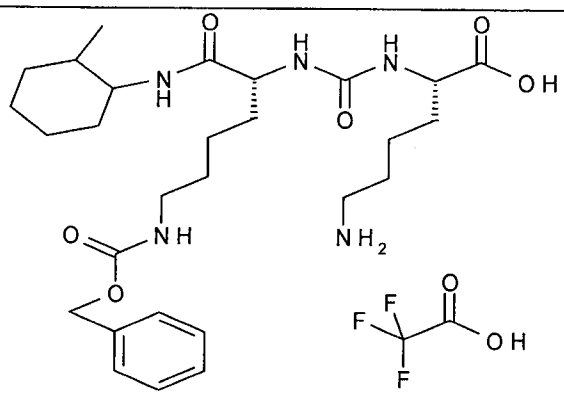
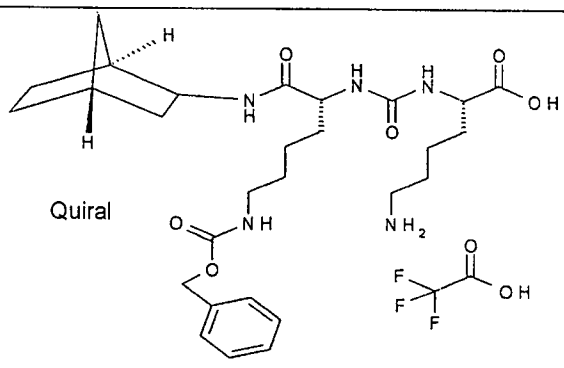
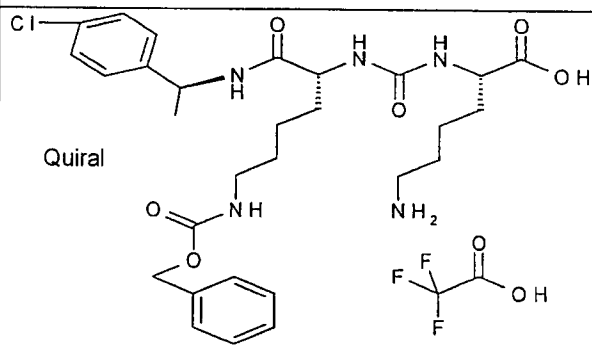
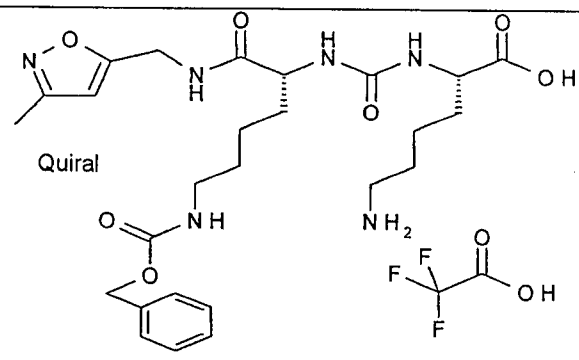
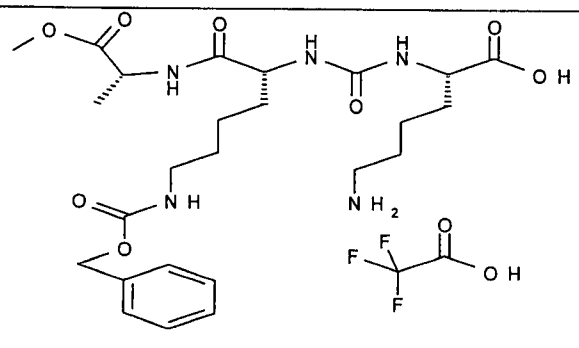
19		B	1,31 min	439,32	439,31
20		B	1,35 min	481,25	481,23
21		B	1,24 min	463,29	463,28
22		B	1,12 min	438,27	438,27
23		B	1,31 min	447,29	447,27
24		B	1,18 min	423,29	423,32

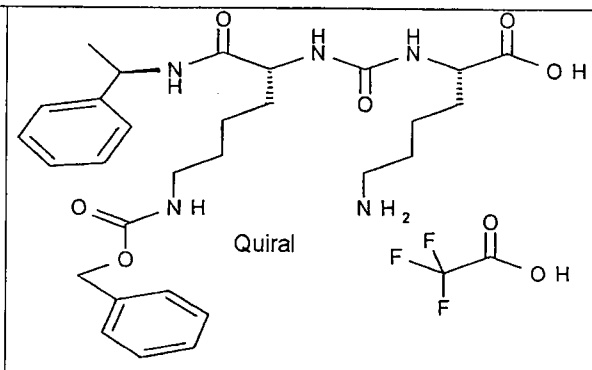
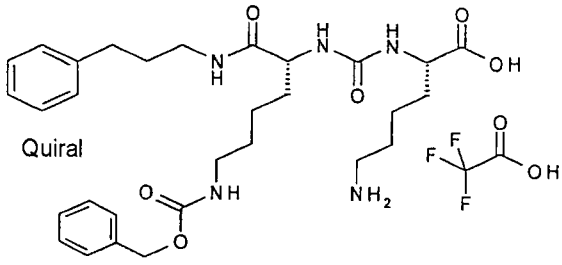
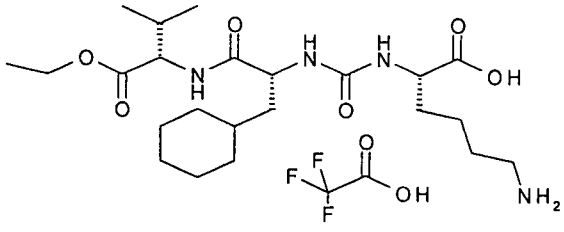
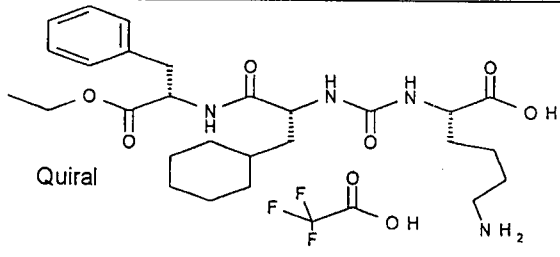
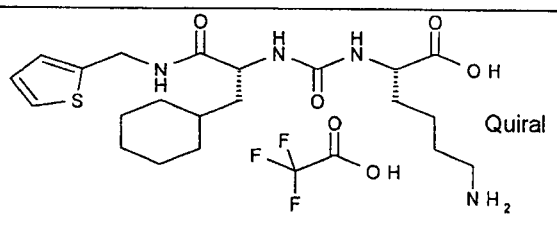
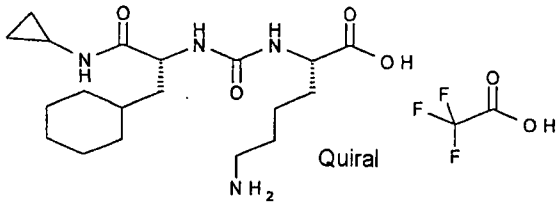
25		B	1,15 min	552,30	552,21
26		B	1,35 min	461,31	461,30
27		B	1,33 min	427,33	427,33
28		B	1,46 min	523,32	523,34
29		B	1,23 min	413,31	413,31

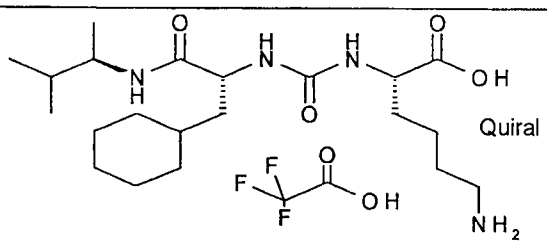
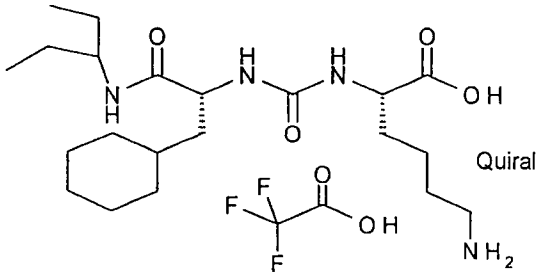
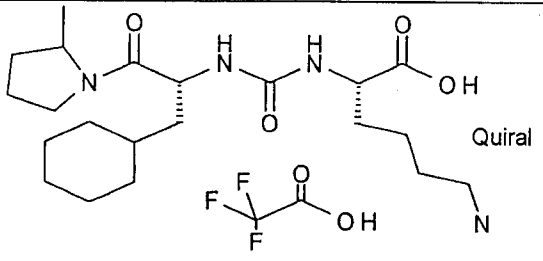
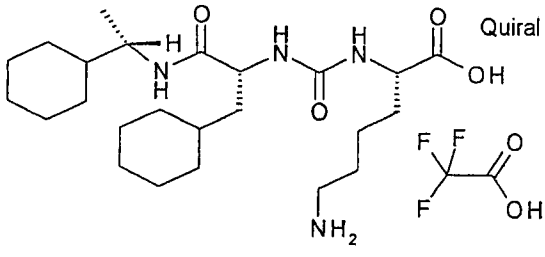
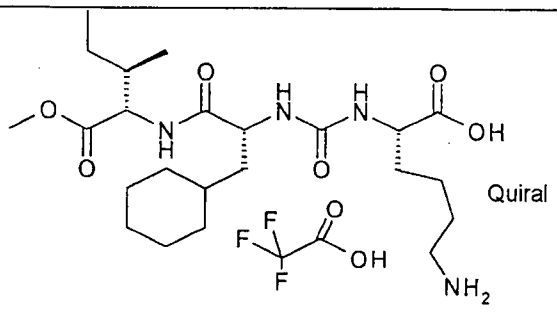
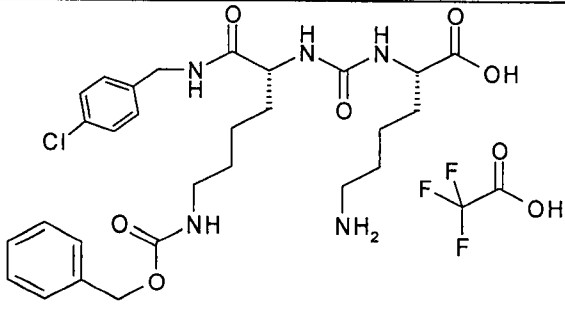
30		B	1,28 min	491,28	491,29
31		B	1,35 min	439,32	439,32
32		B	1,35 min	594,35	594,29
33		B	1,33 min	606,35	606,31

34		B	1,33 min	570,32	570,26
35	 Quiral	B	1,43 min	618,32	618,24
36		B	1,37 min	628,33	628,26
37	 Quiral	B	1,30 min	580,33	580,25

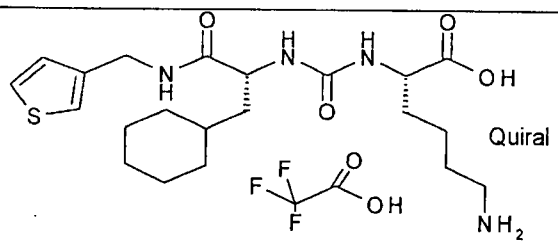
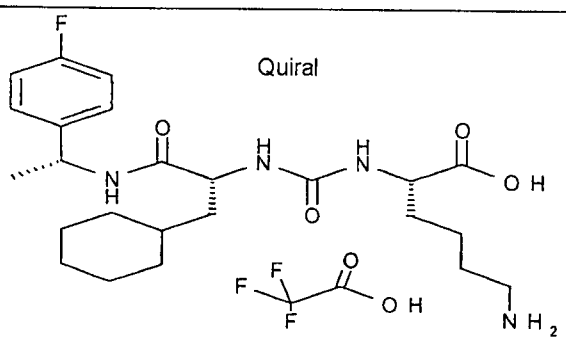
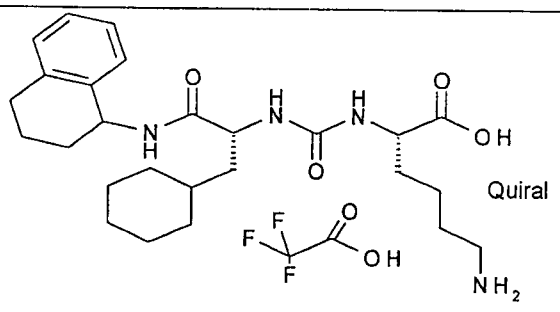
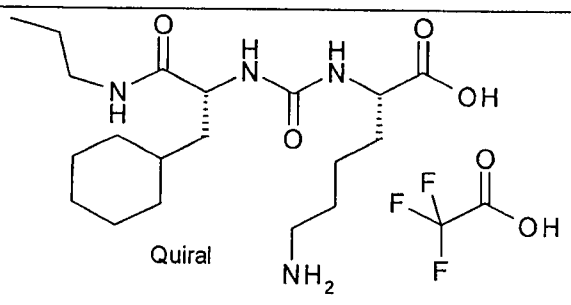
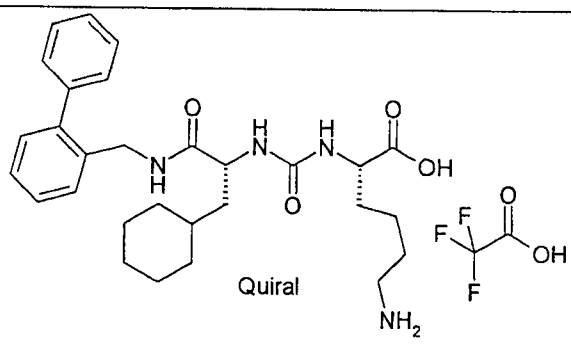
38		B	1,28 min	580,33	580,23
39		B	1,23 min	578,32	578,29
40		B	1,84 min	696,39	696,40
41		B	1,33 min	439,32	439,31

42		B	1,30 min	548,34	548,43
43	 Quiral	C	1,45 min	544,31	544,32 $[M-H]^-$
44	 Quiral	B	1,37 min	590,27	590,44
45	 Quiral	B	1,12 min	547,28	547,40
46		B	1,18 min	538,28	538,35

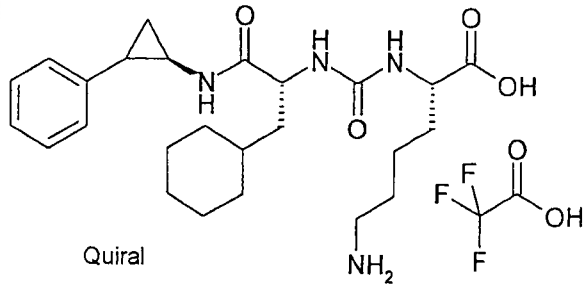
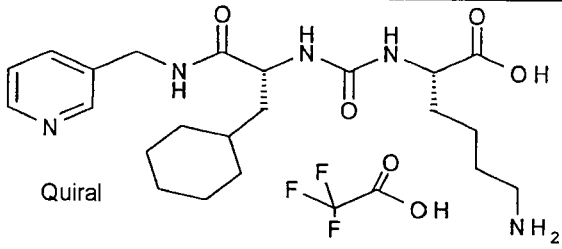
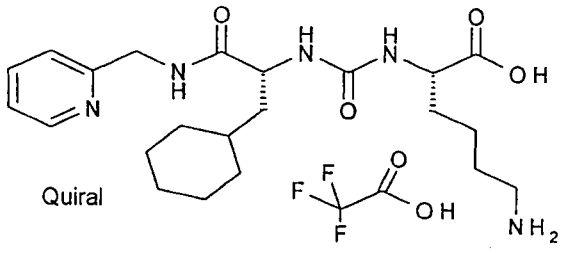
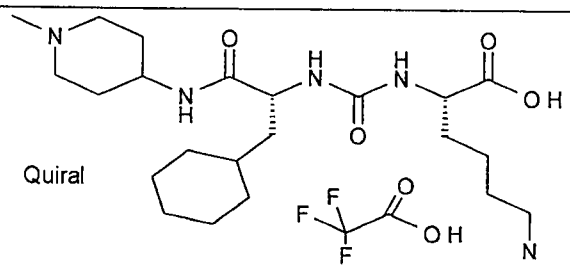
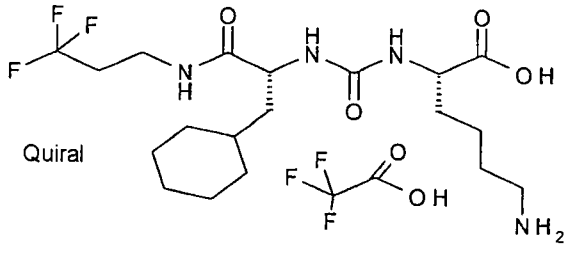
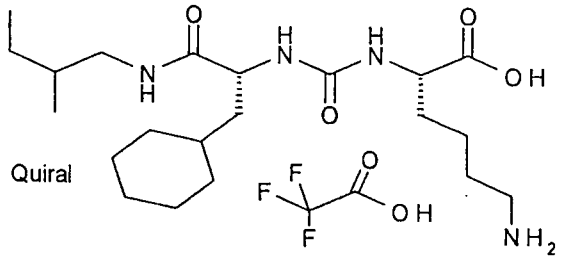
47		B	1,30 min	556,31	556,35
48		B	1,38 min	570,32	570,47
49		B	1,29 min	471,31	471,42
50		B	1,37 min	519,31	519,35
51		B	1,20 min	439,23	439,30
52		B	1,03 min	383,26	383,33

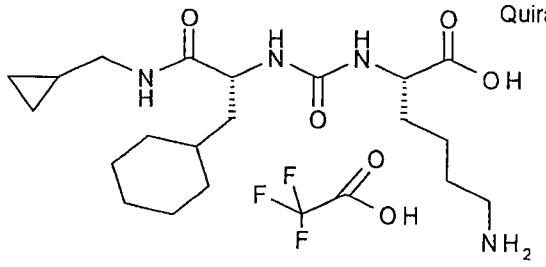
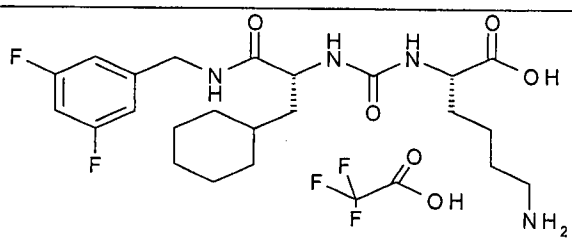
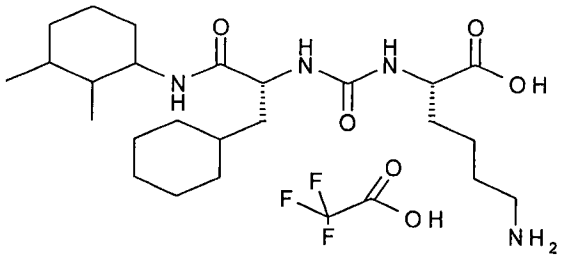
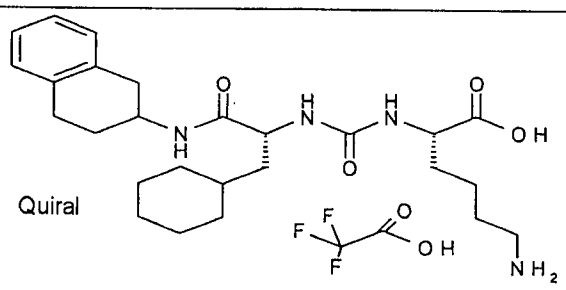
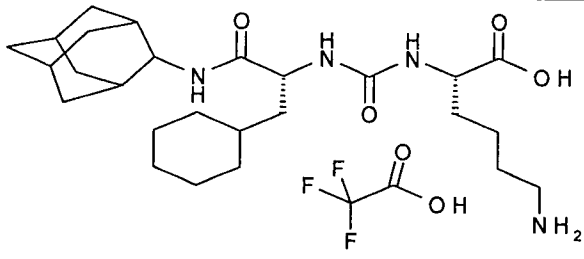
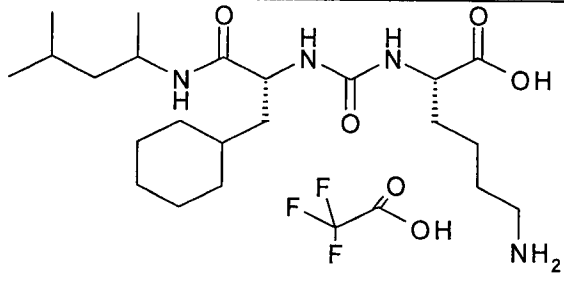
53		B	1,23 min	413,31	413,37
54		B	1,21 min	413,31	413,37
55		B	1,17 min	411,29	411,37
56		B	1,36 min	453,34	453,40
57		B	1,29 min	471,31	471,43
58		B	1,38 min	576,25	576,45

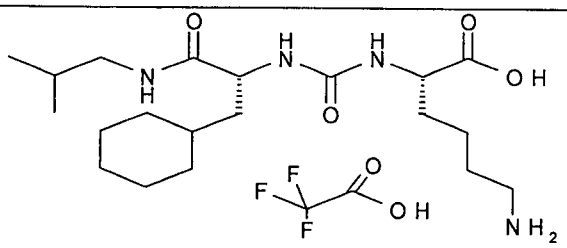
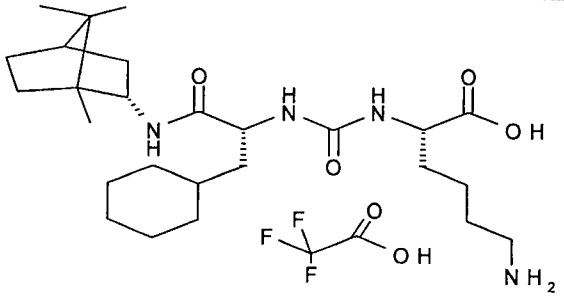
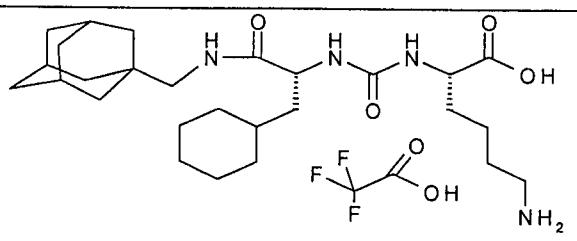
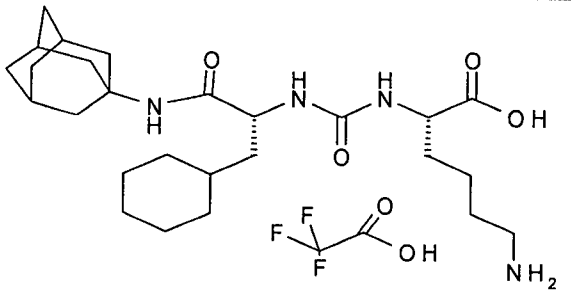
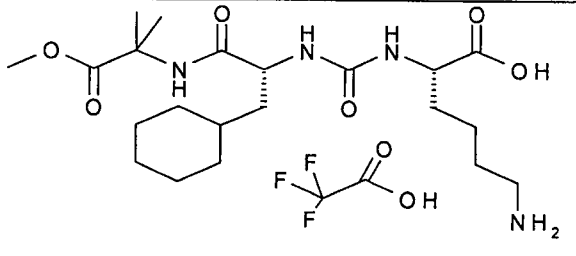
271

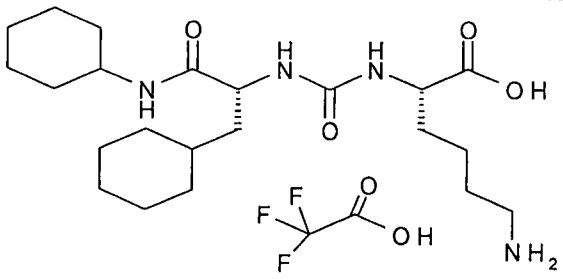
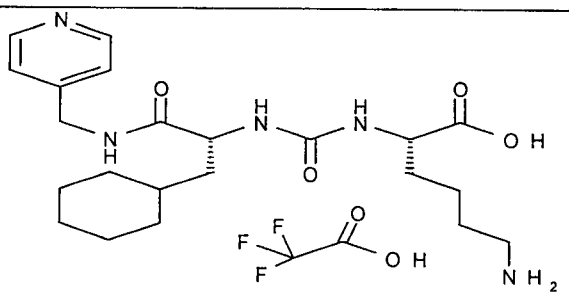
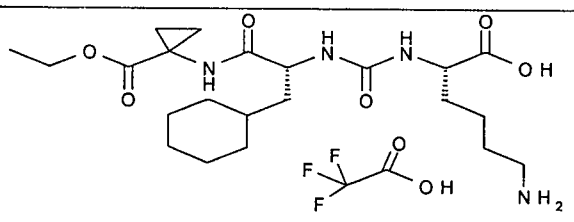
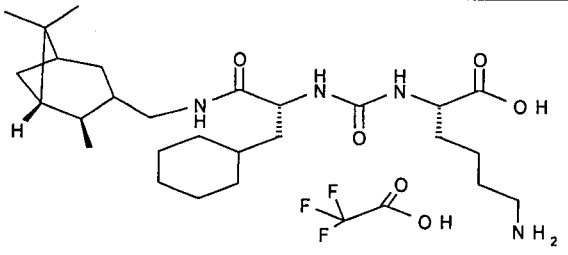
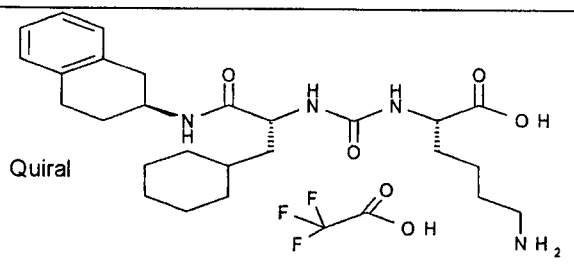
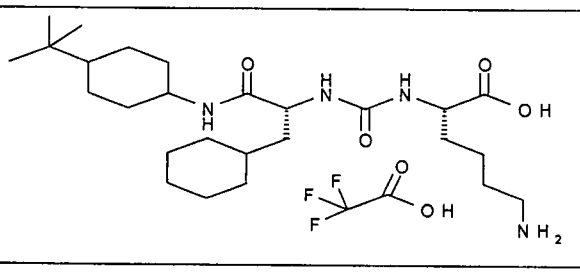
59		B	1,22 min	439,23	439,31
60		B	1,30 min	465,28	465,36
61		B	1,35 min	473,31	473,38
62		B	1,11 min	385,28	385,35
63		B	1,42 min	509,31	509,36

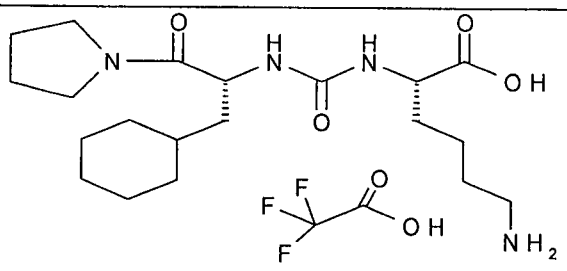
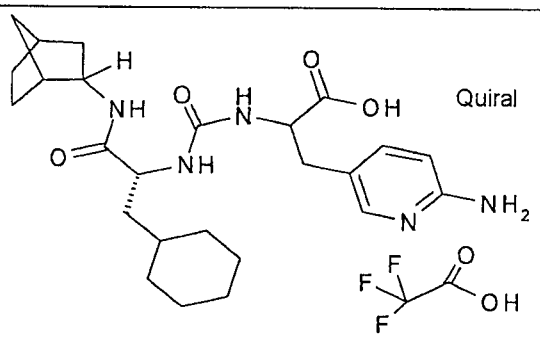
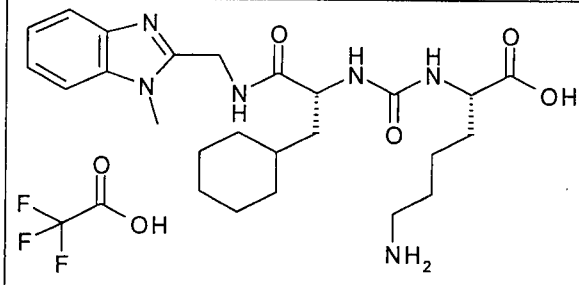
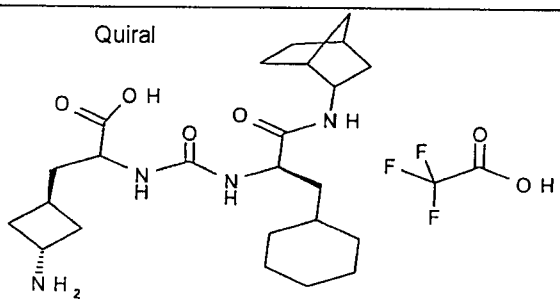
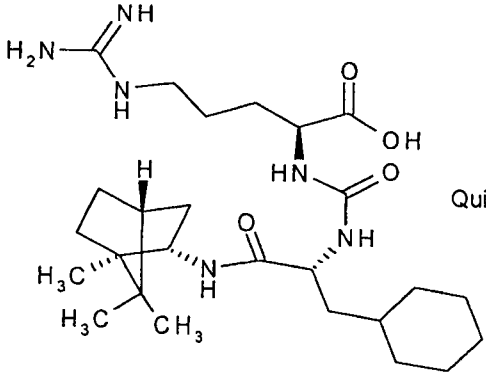
272

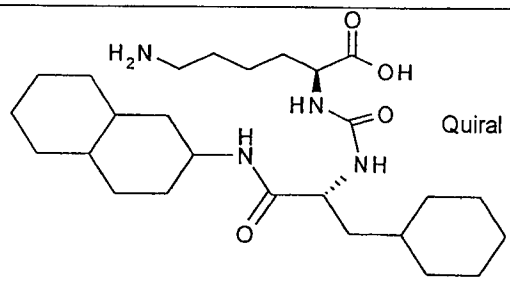
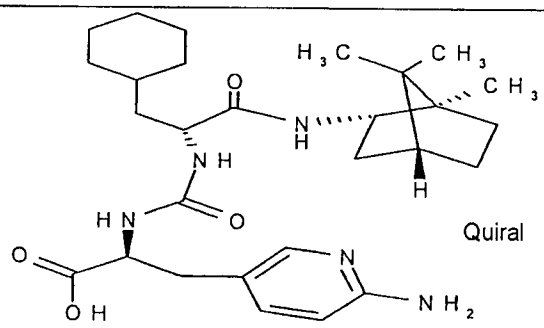
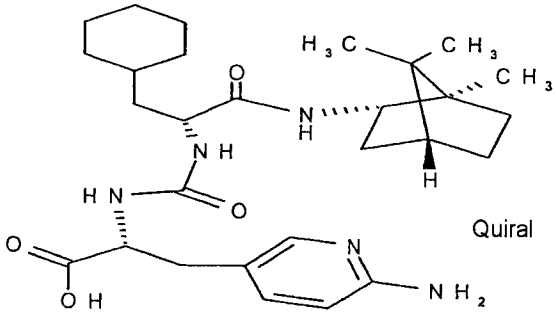
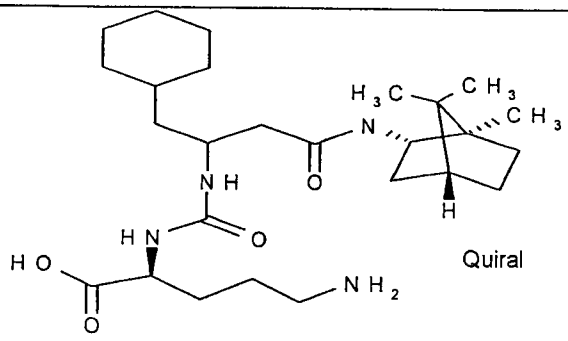
64	 Quiral	B	1,33 min	459,29	459,36
65	 Quiral	B	0,95 min	434,27	434,38
66	 Quiral	B	0,87 min	434,27	434,38
67	 Quiral	B	0,82 min	440,32	440,44
68	 Quiral	B	1,18 min	439,25	439,33
69	 Quiral	B	1,26 min	413,31	413,39

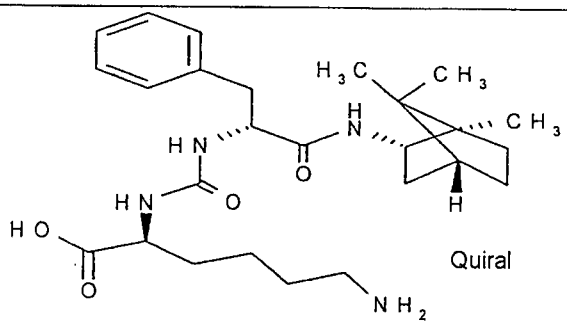
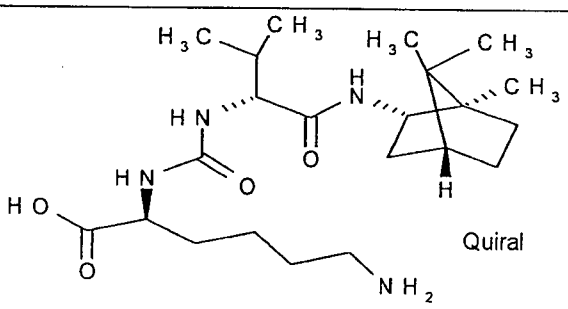
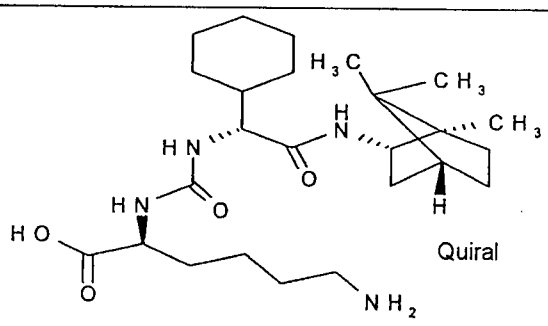
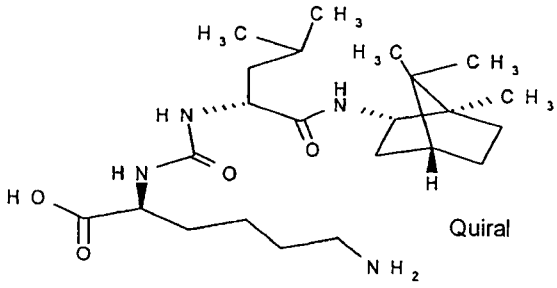
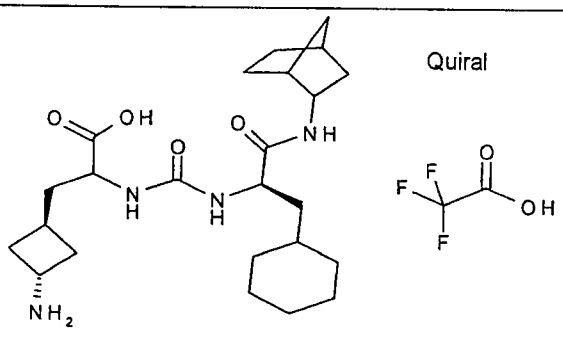
70	 Quiral	B	1,22 min	397,28	397,35
71		B	1,29 min	469,26	469,29
72		C	1,54-1,60	451,33	451,35 $[M-H]^-$
73	 Quiral	B	1,38 min	473,31	473,31
74		C	1,58-1,72	475,33 $[M-H]^-$	475,32 $[M-H]^-$
75		C	1,46 min	425,31 $[M-H]^-$	425,35 $[M-H]^-$

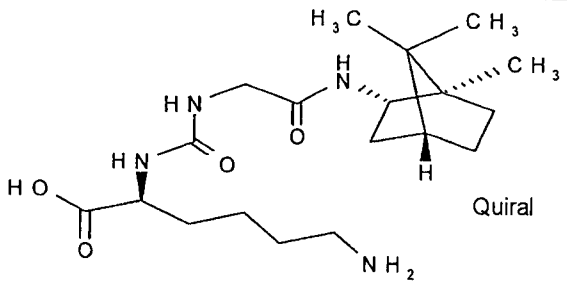
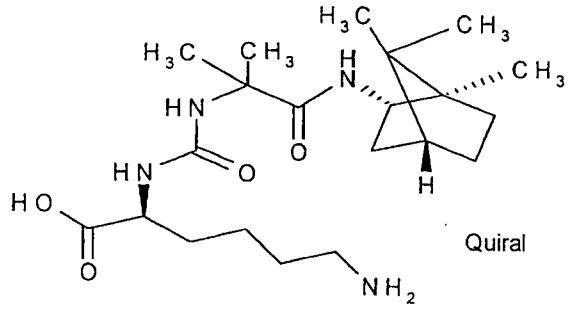
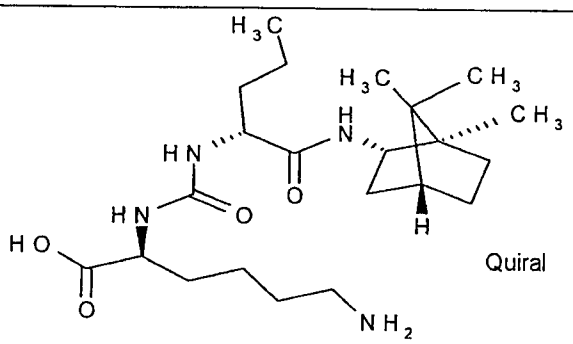
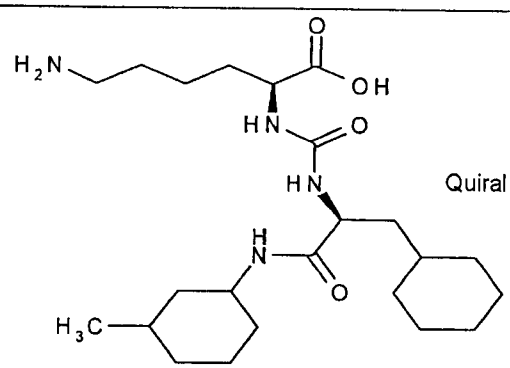
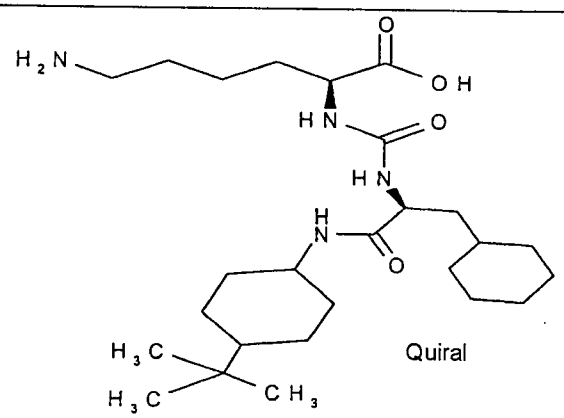
76		C	1,33 min	397,28 $[M-H]^-$	397,24 $[M-H]^-$
77		C	1,60 min	477,34 $[M-H]^-$	477,36 $[M-H]^-$
		500 MHz - ^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ = 7,88 (s, ancho, 3H), 7,63 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,78-1,46 (m, 22H), 0,90-0,80 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,68 (s, 3H)			
78		C	1,64 min	489,34 $[M-H]^-$	489,27 $[M-H]^-$
79		C	1,61 min	475,32 $[M-H]^-$	475,25 $[M-H]^-$
80		C	1,34 min	441,27 $[M-H]^-$	441,35 $[M-H]^-$

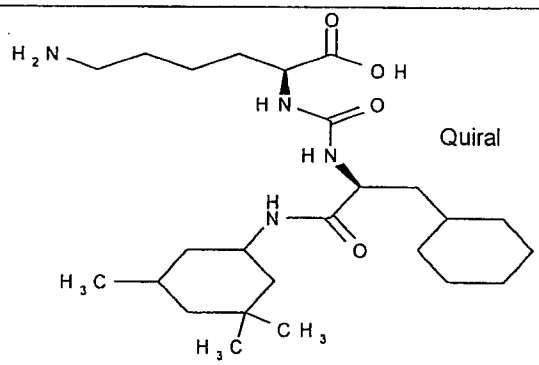
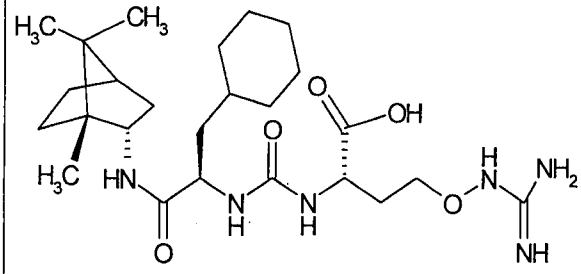
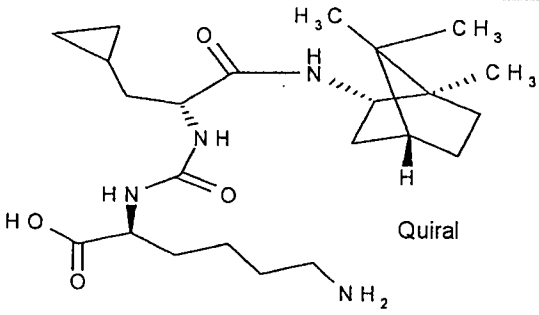
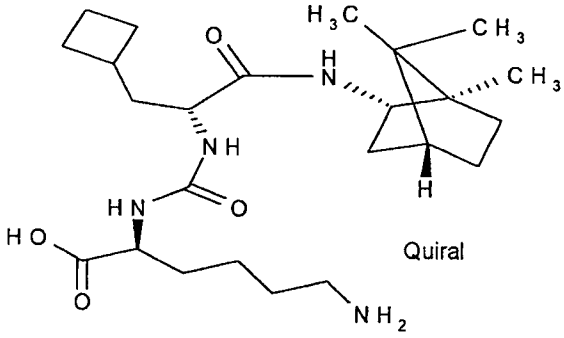
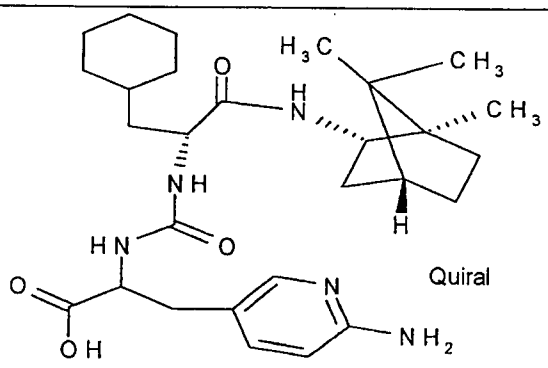
81		C	1,43 min	423,30 $[M-H]^-$	423,44 $[M-H]^-$
82		B	0,94 min	434,28	434,28
83		C	1,28 min	453,27 $[M-H]^-$	453,33 $[M-H]^-$
84		C	1,72 min	491,36 $[M-H]^-$	491,38 $[M-H]^-$
85	 Quiral	C	1,55 min	471,30 $[M-H]^-$	471,30 $[M-H]^-$
86		C	1,68 min	479,36 $[M-H]^-$	479,47 $[M-H]^-$

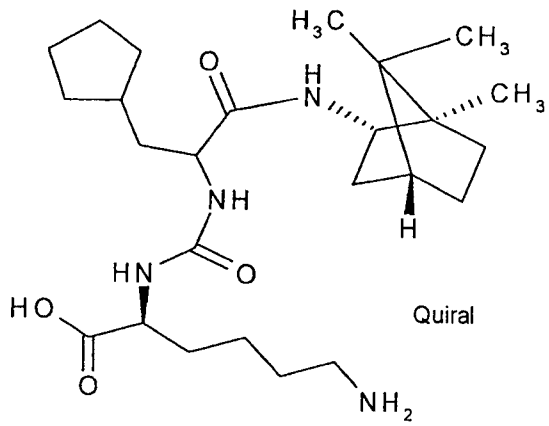
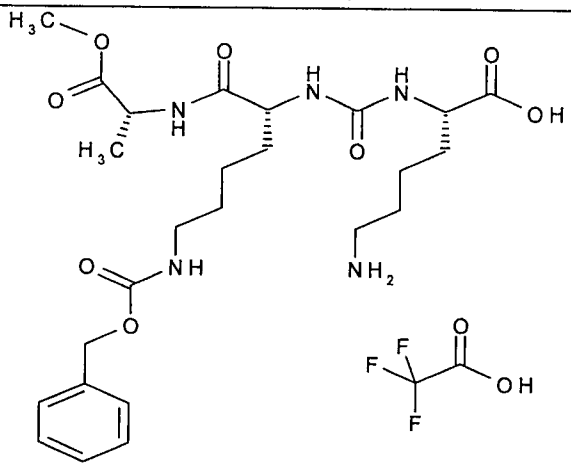
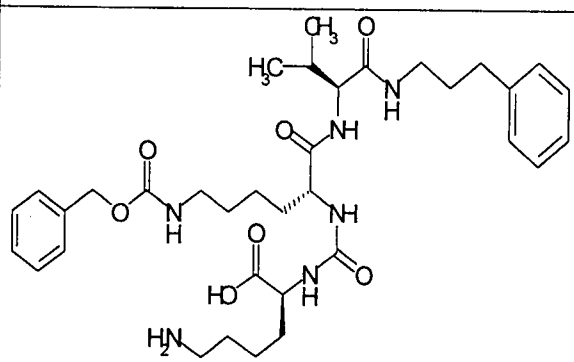
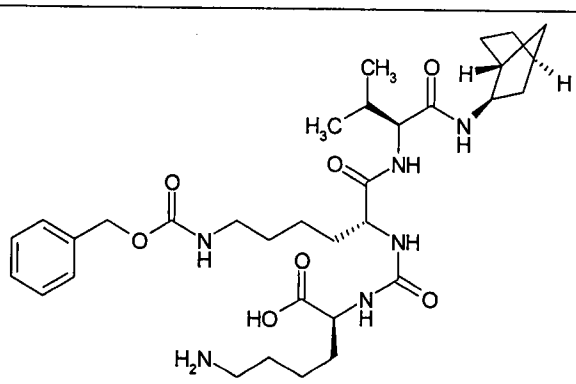
87		B	1,15 min	397,28	397,33
88	 Quiral	B	1,38 min	472,29	472,32
89		B	1,06 min	487,30	487,38
90	Quiral 	C	1,48 min	447,30 [M-H]⁻	447,40 [M-H]⁻
91	 Quiral	D:	2,13 min	507,37	507,40

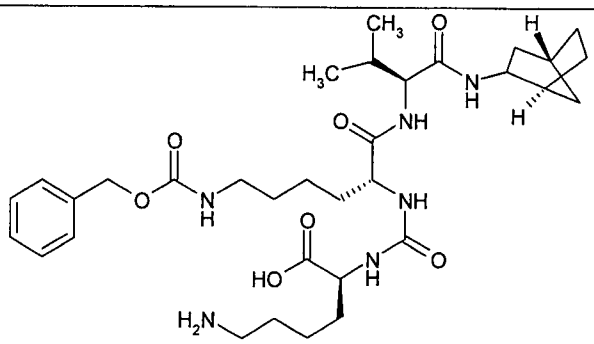
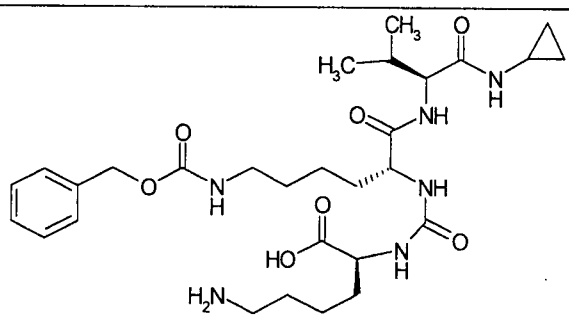
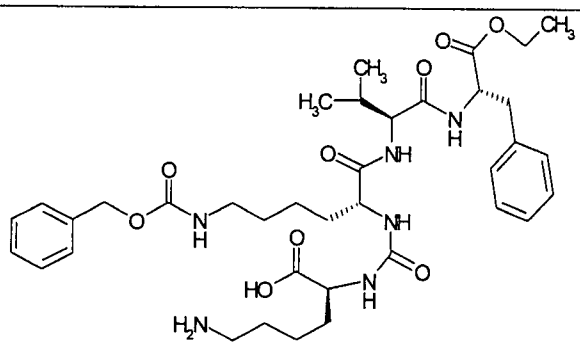
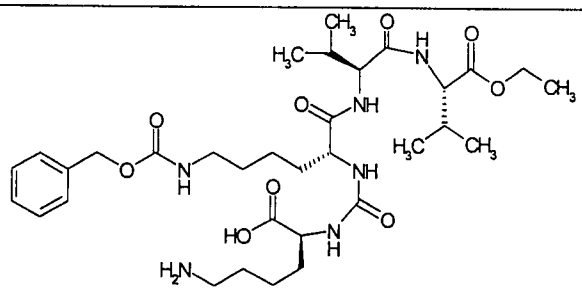
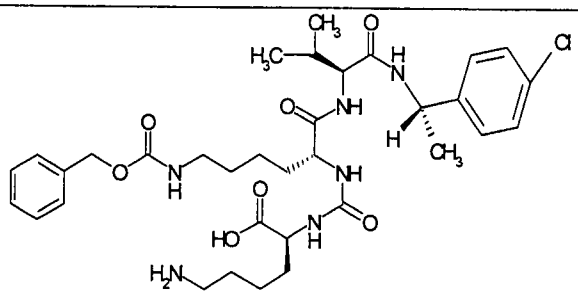
92	 Quiral	D:	2,16 min	479,36	479,36
93	 Quiral	A	1,21 min	514,69	514,45
94	 Quiral	A	1,20 min	514,69	514,45
		400 MHz -^{1}H-RMN (d6-DMSO): δ = 7,93 (s, ancho, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,04-3,97 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 8H), 1,42-1,02 (m, 8H), 0,90-0,77 (m, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,68 (s, 3H)			
95	 Quiral	A	1,13 min	479,69	479,45

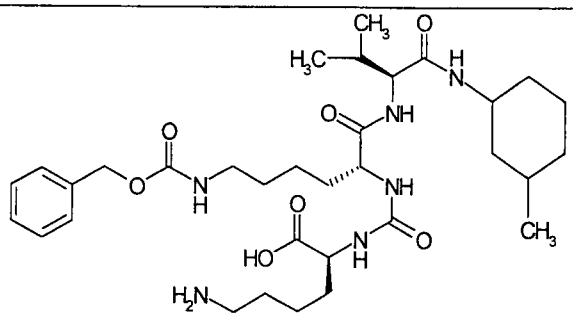
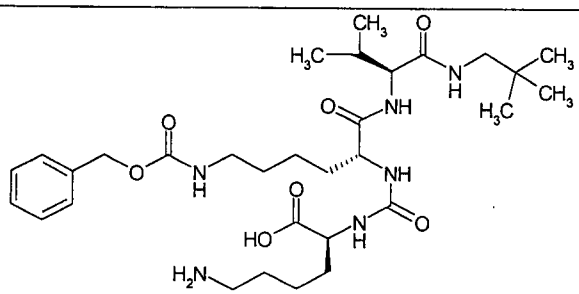
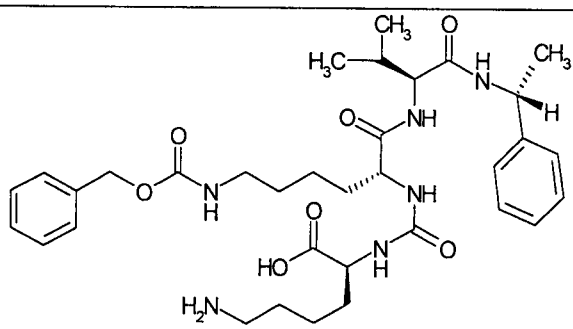
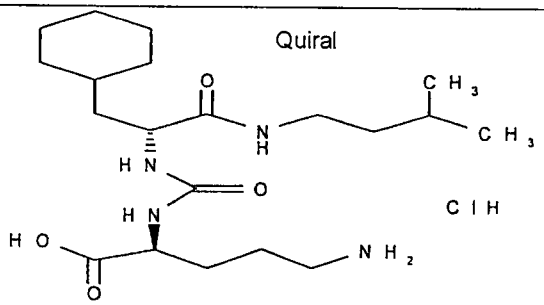
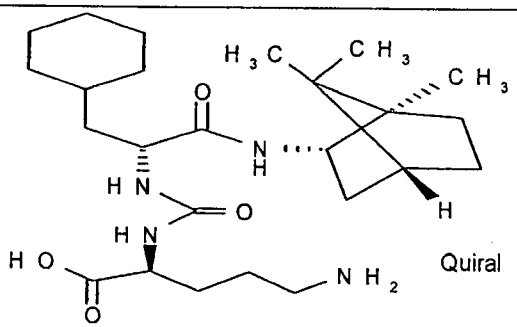
96	 Quiral	A	1,10 min	473,64	473,45
97	 Quiral	A	1,01 min	425,35	425,60
98	 Quiral	A	1,11 min	465,66	465,40
99	 Quiral	A	1,05 min	439,62	439,25
100	 Quiral	C	1,48 min	447,60	447,40

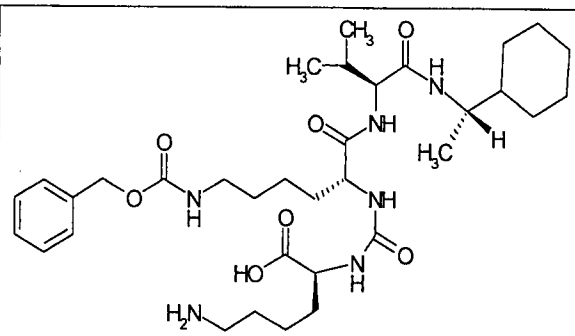
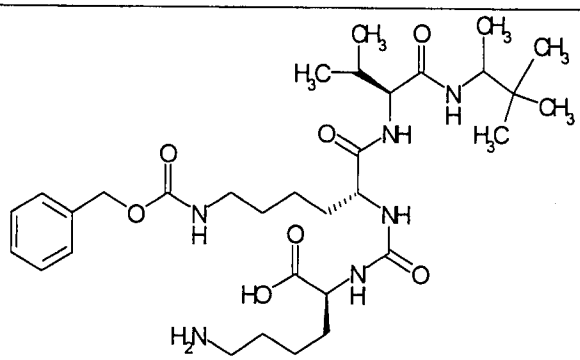
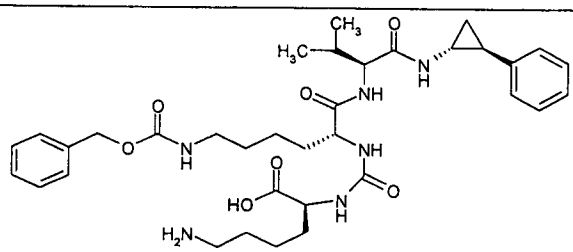
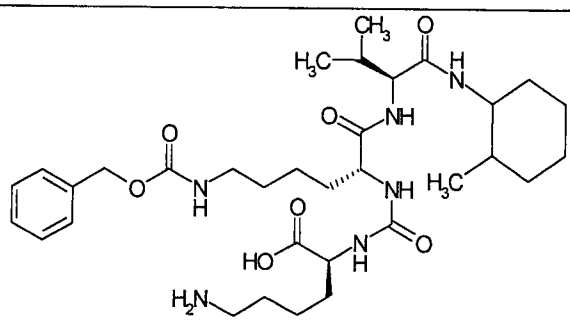
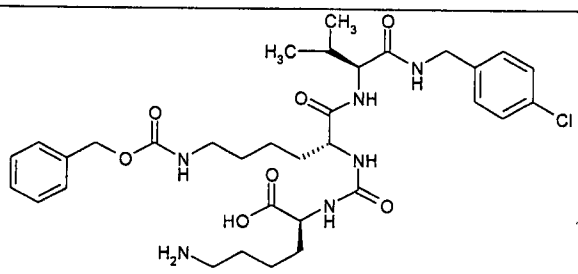
101	 Quiral	A	0,90 min	383,25	383,25
102	 Quiral	A	0,93 min	411,57	411,25
103	 Quiral	A	1,04 min	425,60	425,25
104	 Quiral	B	1,35 min	439,33	439,52
105	 Quiral	B	1,56 min	481,38	481,58

106	 Quiral	B	1,47 min	467,36	467,56
107		B	1,51 min	509,67	509,44
108	 Quiral	A	1,05 min	437,61	437,25
109	 Quiral	A	1,10 min	451,63	451,25
110	 Quiral	A	1,22 min	514,69	514,25

111		A	1,13 min	465,66	465,30
112		B	1,18 min	538,63	538,35
113		C	1,60 min	669,85	669,57
114		C	1,53 min	645,83	645,52

115		B	1,53 min	645,83	645,52
116		C	1,38 min	591,73	591,45
117		C	1,60 min	727,89	727,50
118		C	1,53 min	679,84	679,53
119		C	1,61 min	690,27	689,48 690,26

120		C	1,57 min	647,84	647,53
121		C	1,51 min	621,80	621,54
122		C	1,53 min	655,82	655,54
123		A	1,01 min	399,56	399,25
124		A	1,17 min	465,66	465,35

125		C	1,61 min	661,87	661,55
126		C	1,54 min	635,83	635,57
127		C	1,57 min	667,83	667,50
128		C	1,55 min	647,84	647,53
129		C	1,57 min	676,24	675,45 677,46

Ejemplo 130:

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico

Ejemplo 130a)

[(R)-5-terc.-butoxicarbonilamino-5-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-carbamato de bencilo

N-metilmorfolina (0,87 ml, 7,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3,41 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,65 g, 3,41 mmol) se añadieron en esta secuencia a una solución de ácido (R)-6-benciloxicarbonilamino-2-terc.-butoxicarbonilamino-hexanoico comercialmente disponible (1 g, 2,63 mmol) e hidrocloruro de (S)-2-amino-3-metilbutiramida comercialmente disponible (0,40 g, 2,63 mmol) en 12 ml de CH_2Cl_2 y 4 ml de DMF, y la mezcla se agitó a RT durante aproximadamente 14 h. La cromatografía de resolución rápida (gradiente heptano/AcOEt a CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 1 g del producto (79%).

Ejemplo 130b)

Hidrocloruro [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-carbamato de bencilo

Una solución de [(R)-5-terc.-butoxicarbonilamino-5-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-carbamato de bencilo (1 g, 2,09 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 se mezcló con 5 ml de H_2O y 5 ml de HCl conc./H_2O y se calentó a 40°C hasta eliminar por completo el grupo protector Boc. La extracción con H_2O/CH_2Cl_2, el secado de la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y la evaporación proporcionó 230 mg (27%) del producto.

Ejemplo 130c)

(S)-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-6-terc.-butoxicarbonilamino-hexanoato-trifluoroacetato de terc.-butilo

Hidrocloruro de (S)-2-amino-6-terc.-butoxicarbonilaminohexanoato de terc.-butilo comercialmente disponible (89 mg, 0,26 mmol) se mezcló en 4 ml de DMF con NEt_3 (0,12 ml, 0,53 mmol) y 1,1´-carbonildiimidazol (43 mg, 0,26 mmol) y se agitó a RT durante 1 h. Luego se añadió hidrocloruro de [(R)-5-amino-5-((S)-1-carbamoil-2-metilpropilcarbamoil)-pentil]-carbamato de bencilo (100 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C hasta convertir por completo la imidazolida formada como compuesto intermedio. HPLC preparativa proporcionó 76 mg (39%) de (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-6-terc.-butoxicarbonilamino-hexanoato-trifluoroacetato de terc.-butilo.

09/57335 2/2

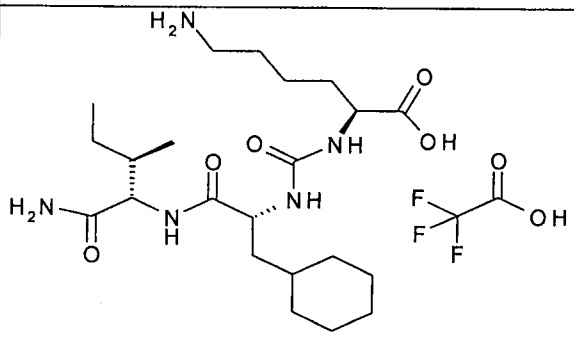
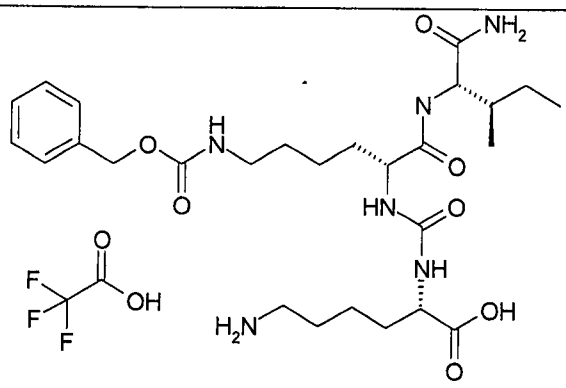
Ejemplo 130 d)

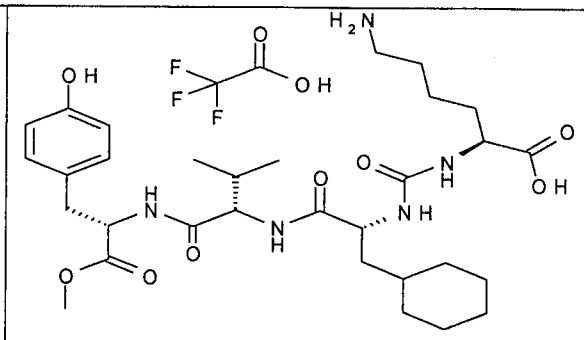
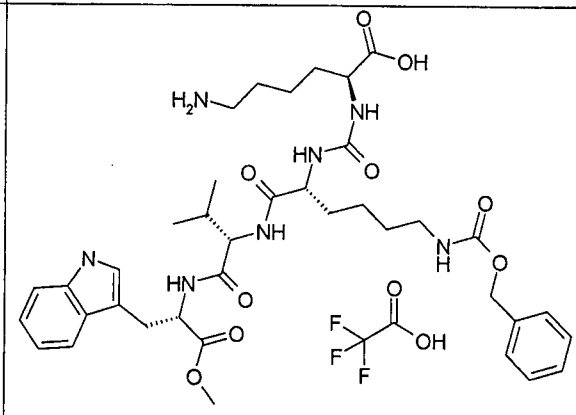
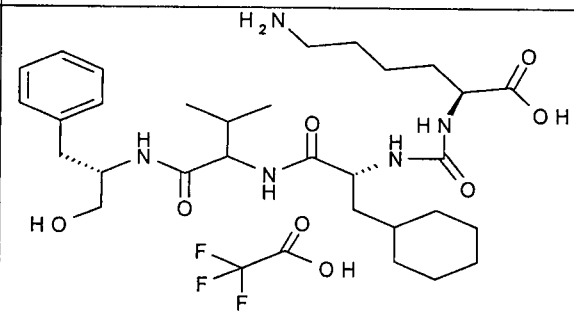
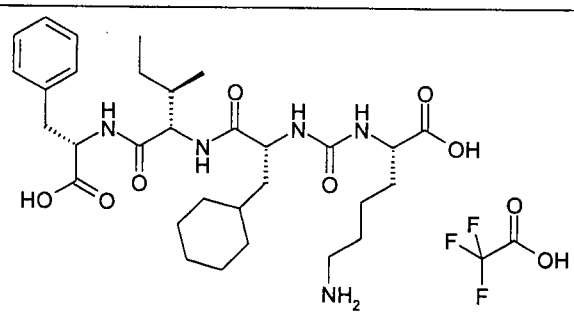
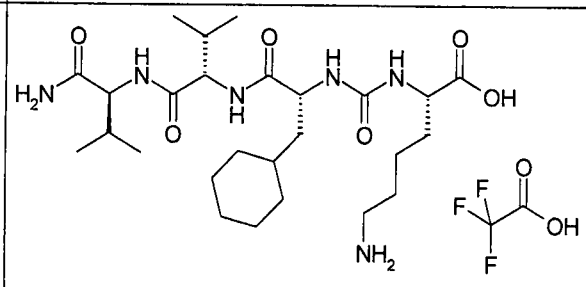
Trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico

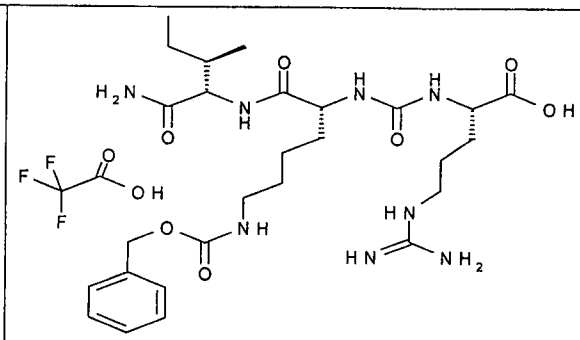
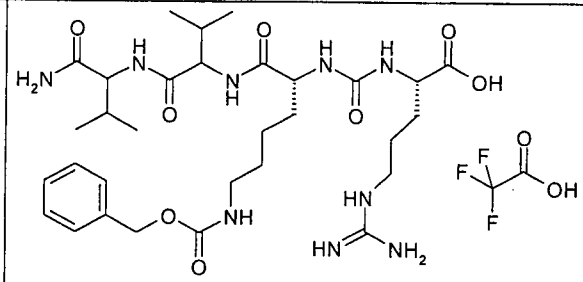
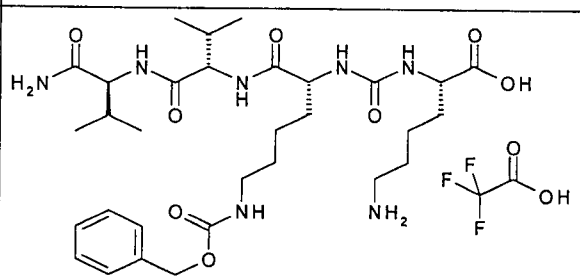
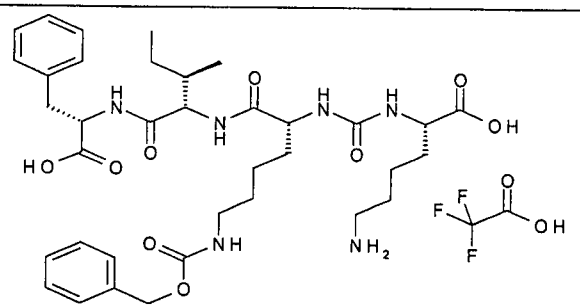
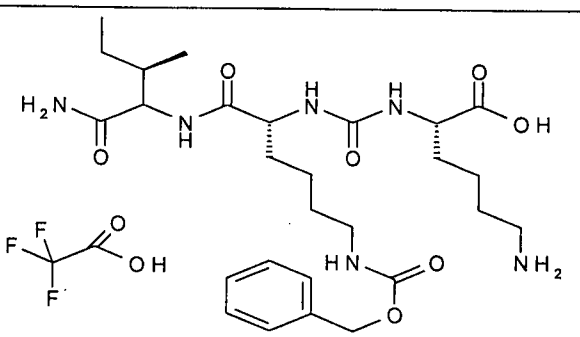
Trifluoroacetato de (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-6-terc.-butoxicarbonilaminohexanoato de terc.-butilo (37 mg, 0,045 mmol) se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de TFA y se agitó a RT durante 14 h. La HPLC preparativa proporcionó 21 mg (70%) de trifluoroacetato de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico.

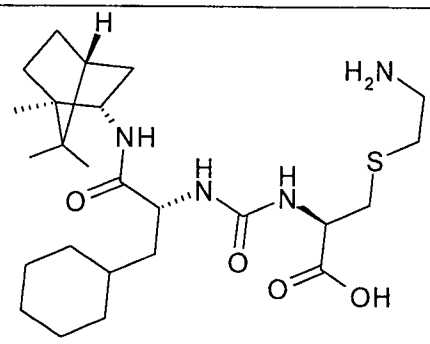
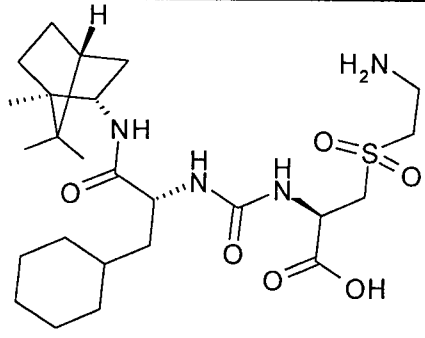
LC/MS: R_t (min) = 1,17 calc. $[M+H]^+$ = 551,32, enc.: 551,31 (método B).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 130:

Ejemplo	Fórmula	Método de LC/MS	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ enc.
131		B	1,24 min	456,31	456,30
132		B	1,18 min	565,33	565,31

133		B	1,36 min	620,36	620,30
134		B	1,43 min	752,39	752,27
135		B	1,33 min	576,37	576,35
136		B	1,35 min	604,37	604,33
137		B	1,16 min	541,37	541,34

138		B	1,19 min	593,34	593,37
139		B	1,18 min	678,39	678,44
140		B	1,20 min	650,38	650,40
141		B	1,34 min	713,38	713,39
142		B	1,16 min	565,33	565,35

142a	 Cl	D:	2,86 min	497,32	497,23
142b	 Cl	D:	2,77 min	529,31	529,15

Ejemplo 143

Ácido (S)-6-amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil}-sulfamidil)-hexanoico

Ejemplo 143a)

(S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilamino)-3-metilbutirato de metilo

600 mg (1,65 mmol) de (S)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-3-metilbutirato de metilo (Z-Val-Val-OMe) comercialmente disponible se disolvieron en 10 ml de metanol, se mezclaron con 20 mg de paladio sobre carbono (10%) y se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró y proporcionó el compuesto del título cuantitativamente.

LC/MS: R_t (min) 0,85; calc.: $[M+H]^+$ 231,17, enc.: 231,16 (método B).

Ejemplo 143b)

(S)-2-[(S)-2-((S)-2-benciloxicarbonilamino-3-fenil-propionilamino)-3-metilbutirilamino]-3-metilbutirato de metilo

247 mg de Z-Phe-OH (0,825 mmol, 1 eq) se disolvieron en 10 ml de DMF seca a 0°C bajo argón. Luego se añadieron 56 mg de 1-hidroxibenzotriazol (0,5 eq),

221 mg de hidrocloruro de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (1,4 eq) y 346 µl de base de Hünig (2,4 eq), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadieron 190 mg del compuesto del Ejemplo 143a), y la mezcla se agitó a RT durante 20 h. La mezcla de reacción se combinó con 50 ml de solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo. Se obtuvieron 314 mg del compuesto deseado. LC/MS: R_t (min) 1,85; calc.: $[M+H]^+$ 512,28 enc. 512,36 (método B).

Ejemplo 143c)

(S)-2-[(S)-2-((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-3-metil-butirilamino]-3-metilbutirato de metilo

La desprotección de Z de Z-Phe-Val-Val-OMe para dar Phe-Val-Val-OMe se llevó a cabo según se describe en 143a) y proporcionó 247 mg del compuesto del título.

LC/MS: R_t (min) 1,09; calc.: $[M+H]^+$ 378,24 enc. 378,33 (método B).

Ejemplo 143d)

Cloruro de 2-oxo-oxazolidina-3-sulfonilo

Una solución de 1,13 ml de 2-bromoetanol (15,9 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente a una solución de 2,25 g de isocianato de clorosulfonilo (15,9 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 ml) bajo argón a 0°C, de tal modo que la temperatura no excedía de 10°C. Después de completarse la adición, se continuó la agitación a 0°C durante 30 min. El producto obtenido de este modo se hizo reaccionar directamente de forma adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 143e)

(S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidina-3-sulfonilamino)-hexanoato de terc.-butilo

Una suspensión de 5,39 g de hidrocloruro de H-Lys(Boc)-OtBu (15,9 mmol, 1,0 eq) y 7,1 ml de trietilamina (50,9 mmol, 3,2 eq) en diclorometano (70 ml) se añadió a la solución obtenida en el Ejemplo 143d), de tal modo que las temperaturas no excedían de 10°C. Después de completarse la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la RT y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se combinó luego con 200 ml de ácido clorhídrico 0,2 M, y la fase orgánica se

separó y se lavó con 100 ml de ácido clorhídrico 0,2 M y se concentró. Se obtuvieron 5,5 g del material deseado en forma de un aceite incoloro, que cristalizó tras reposar.

LC/MS: R_t (min) 1,76; calc.: $[M+H]^+$ 452,14 enc. 452,18 (método B).

Ejemplo 143f)

(S)-6-terc.-butoxicarbonilamino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil}-sulfamidil)-hexanoato de terc.-butilo

240 mg de Phe-Val-Val-OMe (compuesto del Ejemplo 143c), 0,636 mmol, 1 eq) se disolvieron con 345 mg del compuesto del Ejemplo 143e) en 7 ml de acetonitrilo, y se añadieron 106 µl de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 h y, después de enfriar, se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como fase móvil. Se obtuvieron 275 mg del compuesto del título.

LC/MS: R_t (min) 1,733; calc.: $[M+H]^+$ 742,41 enc. 742,35 (método A).

Ejemplo 143g)

Ácido (S)-6-amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil}-sulfamidil)-hexanoico

Una solución de 270 mg del compuesto del Ejemplo 143 f) en 4 ml de diclorometano/TFA (1:1 v/v) se agitó a RT durante 2 h y luego se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa, y proporcionó 131 mg del compuesto del título como trifluoroacetato. LC-MS: R_t (min) 1,16; calc.: $[M+H]^+$ 586,29 enc. 586,39 (método B).

Ejemplo 144

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-sulfamidil}-hexanoico

El compuesto del título era, en analogía al Ejemplo 143, empleando una endo-norborbonilamina comercialmente disponible en lugar del dipéptido en el Ejemplo 143c).

LC-MS: R_t (min) 1,34; calc.: $[M+H]^+$ 473,28 enc. 473,36 (método B).

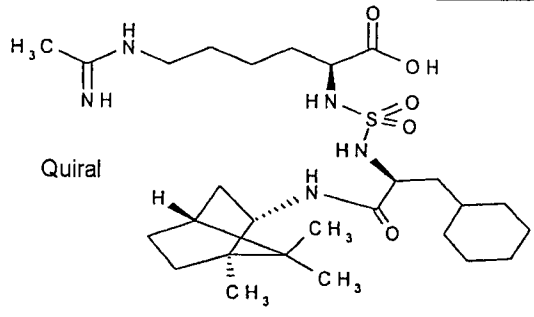
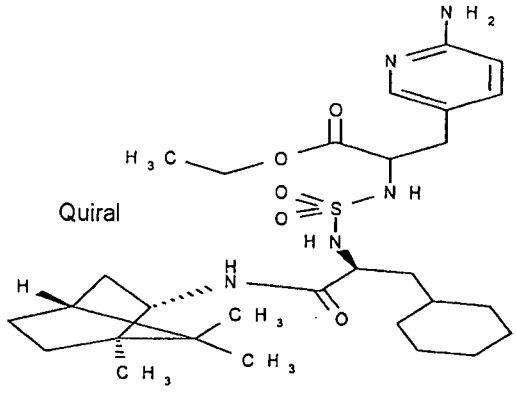
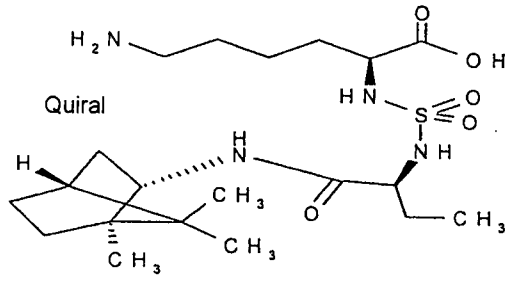
Ejemplo 145

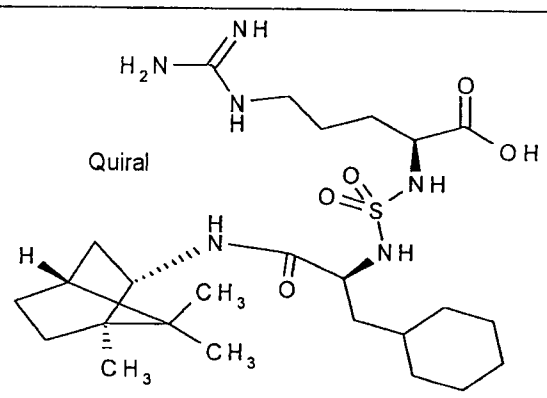
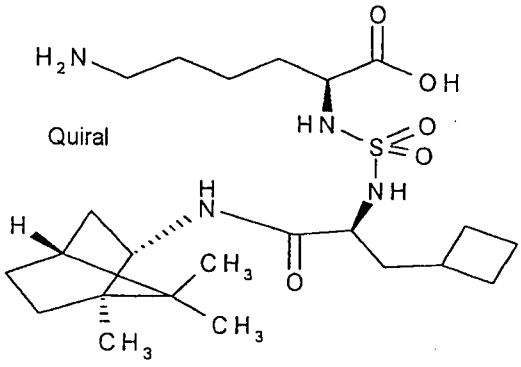
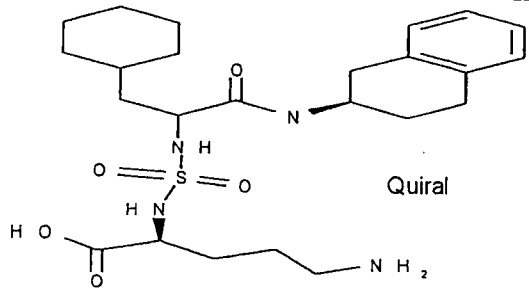
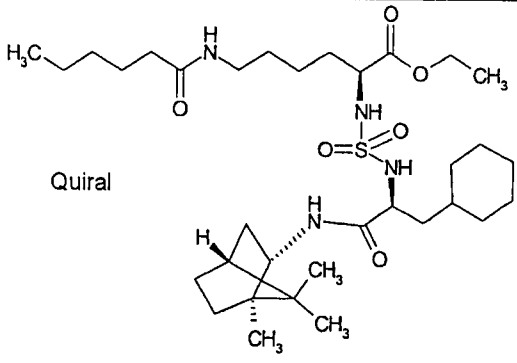
Ácido (S)-6-amino-2-[3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-2-fenil-etil)-sulfamidil]-hexanoico

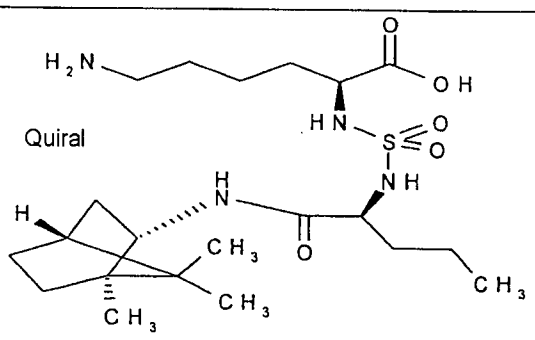
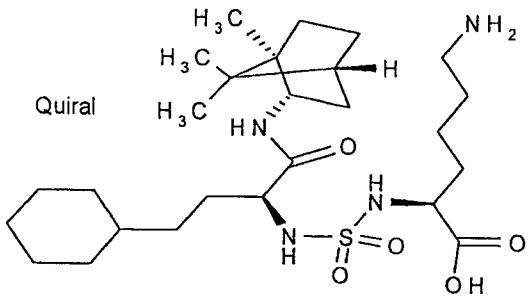
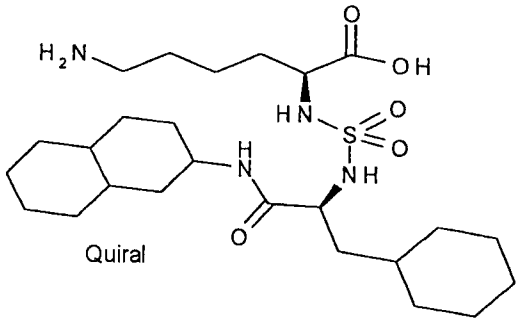
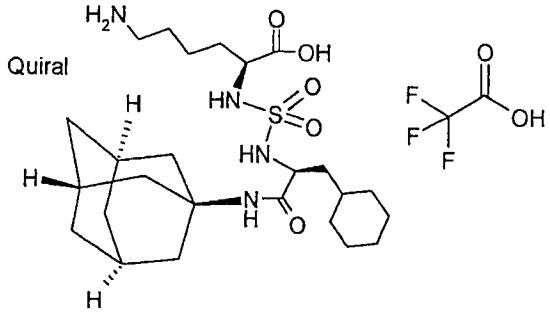
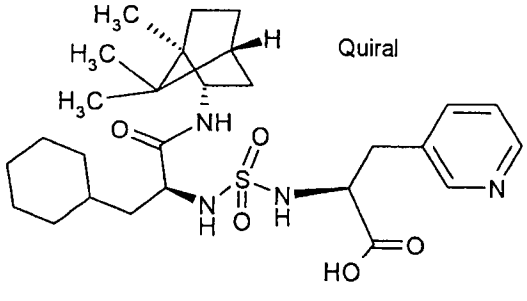
El compuesto del título se preparó, en analogía al Ejemplo 143, empleando una ciclohexilamina comercialmente disponible en lugar del dipéptido en el Ejemplo 143c).

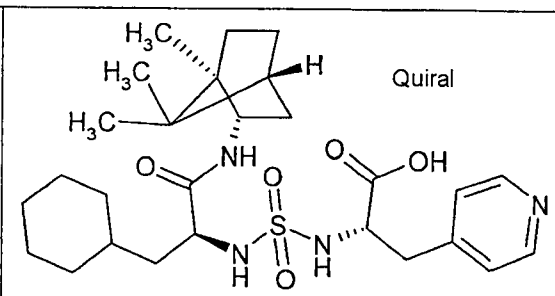
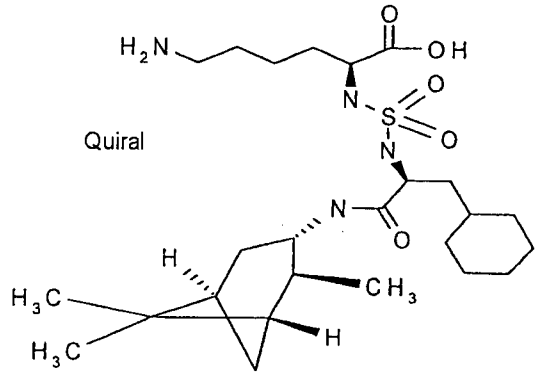
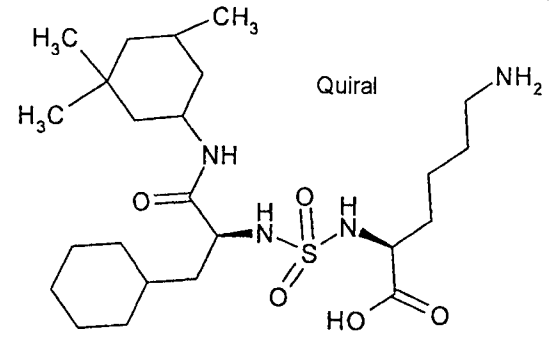
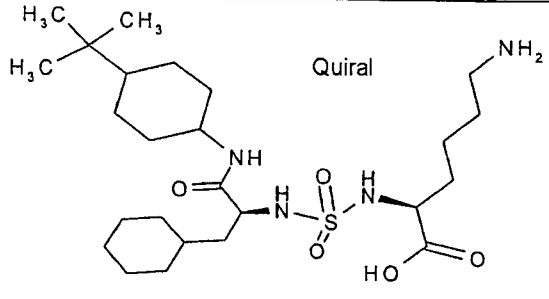
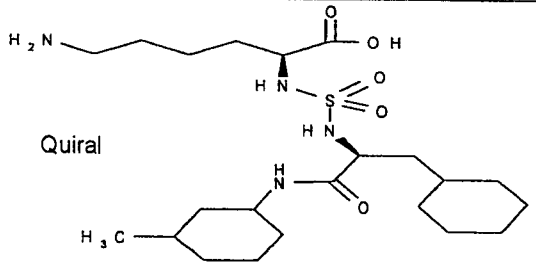
LC-MS: R_t (min) 1,20; calc.: $[M+H]^+$ 455,24 enc. 455,33 (método B).

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 143:

Ejemplo	Fórmula	Método de LC/MS	R_t	$[M+H]^+$ calc.	$[M+H]^+$ enc.
146		D:	2,20	556,35	556,36
147		D:	2,40	578,34	578,41
148		D:	1,80	447,26	447,28

149	 Quiral	D:	2,21	543,33	543,38
150	 Quiral	C	1,58	485,28	485,39
151	 Quiral	A	1,14	496,67	495,35
152	 Quiral	D:	3,21	641,43	641,34

153		D:	1,96	461,28	461,23
154		D:	2,29	529,34	529,34
155		B	1,51	515,33	515,34
156		F	1,63	513,31	513,33
157		C	1,91	533,28	533,17

158		C	1,84	533,28	533,23
159		B	1,51	515,33	515,56
160		B	1,50	503,33	503,49
161		B	1,58	517,34	517,49
162		B	1,38	475,30	475,45

Ejemplo 163

Ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico

1) (S)-6-benciloxicarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidina-sulfonilamino)-hexanoato de bencilo

Una solución de 2,61 ml de 2-bromoetanol (36,9 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente a una solución de 5,21 g de isocianato de clorosulfonilo (36,9 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (300 ml) a 0°C bajo argón, de tal modo que la temperatura interna permanecía por debajo de 10°C. Luego se continuó la agitación a 0°C durante 30 min. Una solución de 15,0 g de H-Lys(Z)-OBzL•HCl (36,9 mmol, 1,0 equiv.) y 16,5 ml de trietilamina (118,0 mmol, 3,2 equivalentes (equiv.)) en 120 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a la solución, de tal modo que la temperatura de la mezcla de reacción no superó los 10°C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a RT durante 4 h. La solución orgánica se lavó luego tres veces con 100 ml de HCl (ac.) 0,2 M, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvieron 18,4 g del compuesto bruto del título en forma de un aceite incoloro que se empleó directamente de forma adicional en la etapa 3.

LC-MS: R_t (min) 1,82; calc.: $[M+H]^+$ 520,17, enc.: 520,30 (método B).

2) [(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-carbamato de terc.-butilo

3,53 g de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (18,4 mmol, 1,0 equiv.), 1,25 g de 1-hidroxibenzotriazol (9,2 mmol, 0,5 equiv.) y 7,3 ml de base de Hünig se añadieron a una solución de 5,0 g de ácido (S)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-ciclohexilpropiónico (Boc-Cha-OH, 18,4 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (60 ml) a 0°C bajo argón, y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego se añadieron 2,83 g de (R)-(+)-bornilamina (18,4 mmol, 1,0 equiv.) y se añadieron 3,7 ml de base de Hünig, y la mezcla se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió bruscamente con $NaHCO_3$ (saturado, ac.) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación mediante cromatografía

de resolución rápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente proporcionó 6,58 g (88% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LC-MS: R_t (min) 2,42; calc.: $[M+H]^+$ 407,33, encontrado: 407,32 (método B).

3) Trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida

50 ml de TFA se añadieron lentamente a una solución de 6,5 g de [(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-carbamato de terc.-butilo (16,0 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 a 0°C bajo argón. Se dejó que la mezcla alcanzara la RT. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido, el cual se empleó directamente en la siguiente etapa. LC-MS R_t(min) 1,60; calc.: $[M+H]^+$ 307,27, enc.: 307,39 (método C).

4) (S)-6-benciloxicarbonilamino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoato de bencilo

11,63 g de (S)-6-benciloxicarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidina-sulfonil-amino)-hexanoato de bencilo (22,4 mmol, 1,4 equiv.) y 4,9 g de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida (16,0 mmol, 1,0 equiv.) se suspendieron en 80 ml de MeCN y, después de la adición de 8,9 ml de Et_3N, la mezcla se calentó a reflujo durante 20 h. Después del enfriamiento, los constituyentes volátiles se separaron en un evaporador rotatorio y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 9,0 g (76% de rendimiento) del compuesto del título en forma de una espuma incolora. LC-MS: R_t (min) 2,61; calc.: $[M+H]^+$ 739,41, encontrado: 739,43 (método B).

5) Ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico

9,0 g de (S)-6-benciloxicarbonilamino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoato de bencilo (12,2 mmol) se disolvieron en 90 ml de metanol y, después de la adición de 600 mg

de Pd al 10%/C, se hidrogenaron a RT bajo una presión atmosférica durante 3,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. Se obtuvieron 6,1 g (97%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Se disolvieron 100 mg del compuesto en 5 ml de MeCN. La adición de 50 ml de agua resultó en una suspensión. La liofilización resultó en un sólido incoloro.

LC-MS: R_t (min) 1,70; calc.: $[M+H]^+$ 515,33, encontrado: 515,35 (método F).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 0,68 (s, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,97 (dd, 1H, J = 4,8, 13,0 Hz), 1,08-1,34 (m, 7H), 1,35-1,55 (m,), 1,56-1,72 (m, 9H), 1,78 (d, 1H, J = 13,0 Hz), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,75 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,51 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 3,83 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 4,03-4,10 (m, 1H), 6,91-7,05 (ancho, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,5-8,2 (ancho, 2H).

Ejemplo 164

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etilsulfamidil]-propiónico

1) 2-amino-3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propionato de terc.-butilo

660 mg de éster terc.-butílico de N-(difenilmetilen)glicina (2,23 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieorn en 15 ml de THF seco y se enfriaron hasta 0°C bajo argón. Luego se añadieron gota a gota 2,23 ml de solución de hexametildisilazano de litio (LiHMDS) 1 M en THF, y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Subsiguientemente, se añadieron 642 mg de (5-bromometilpiridin-2-il)-carbamato de terc.-butilo (2,23 mmol, 1,0 equiv.), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se enfrió bruscamente con 18 ml de ácido cítrico sat. y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), y las fases orgánicas se lavaron con 50 ml de HCl 1M. Las fases acuosas se reunieron y ajustaron a pH 10 con NaOH 2 M y luego se extrajeron 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 600 mg (80% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_t (min) 1,06; calc.: $[M+H]^+$ 338,21, enc.: 338,27 (método B).

2) 3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-(2-oxo-oxazolidina-3-sulfonilamino)-propionato de terc.-butilo

Una solución de 0,126 ml de 2-bromoetanol (1,78 mmol, 1,0 equiv.) en

diclorometano (10 ml) se añadió lentamente gota a gota a una solución de 251 mg de isocianato de clorosulfonilo (1,78 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) bajo argón a 0°C, de tal modo que la temperatura no excedía de 10°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min adicionales. Una mezcla de 600 mg de 2-amino-3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propionato de terc.-butilo (1,78 mmol, 1,0 equiv.) y 0,545 ml de trietilamina (3,91 mmol, 2,2 equiv.) en 5 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a esta solución, de tal modo que que la temperatura no ascendía por encima de 10°C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a RT durante 3 h adicionales. El residuo después de la concentración se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 320 mg (37% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_t (min) 1,40; calc.: $[M+H]^+$ 487,19, enc.: 487,26 (método B).

3) 3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etilsulfamidil]-propionato de terc.-butilo

320 mg de 3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-(2-oxo-oxazolidina-sulfonilamino)-propionato de terc.-butilo (0,66 mmol, 1,0 equiv.) y 277 mg de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-ciclohexil-N-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-propionamida (0,66 mmol, 1,0 equiv.), preparados como se describe antes, se suspendieron en 12 ml de MeCN y, después de la adición de 0,37 ml de Et_3N, se calentó a reflujo durante 20 h. Después del enfriamiento, los constituyentes volátiles se separaron por evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice con mezclas de heptano/acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 139 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC-MS: R_t (min) 2,19; calc.: $[M+H]^+$ 706,42, encontrado: 706,54 (método B).

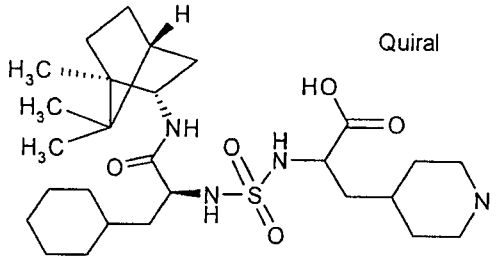
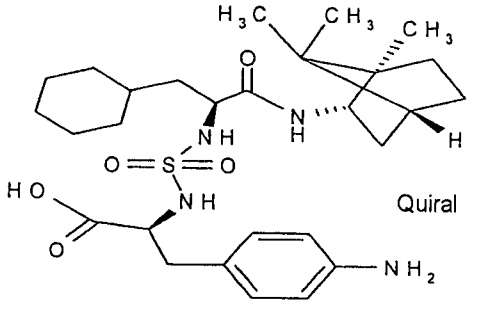
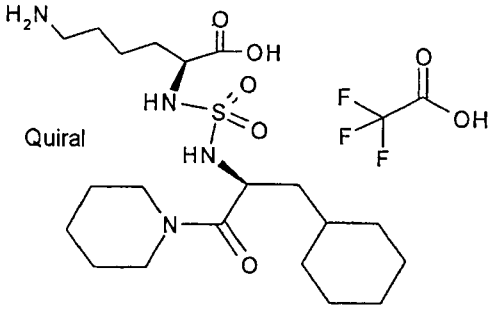
4) Trifluoroacetato de ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etilsulfamidil]-propiónico

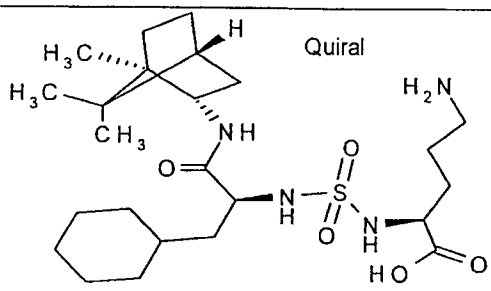
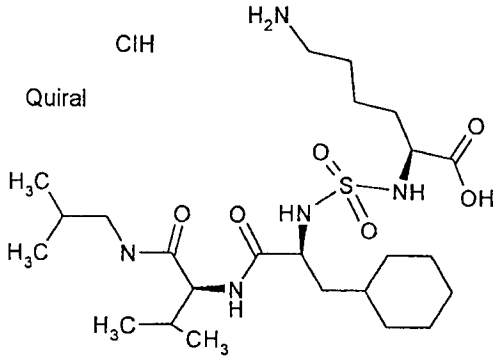
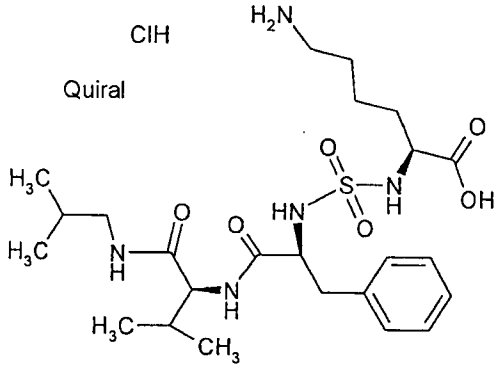
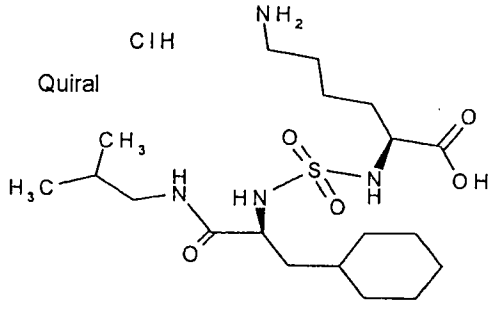
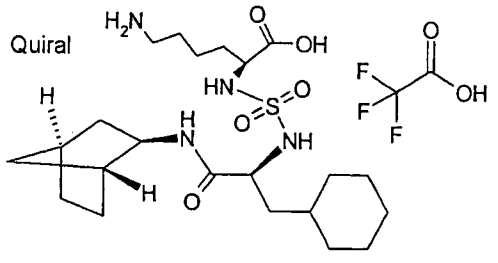
135 mg de 3-(6-terc.-butoxicarbonilamino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etilsulfamidil]-propionato de terc.-butilo (0,19 mmol) se disolvieron en 1,0 ml de CH_2Cl_2 y se enfriaron hasta 0°C. Luego se añadieron 0,8 ml de TFA, y la mezcla se agitó a RT. Después de 1 h, los constituyentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó

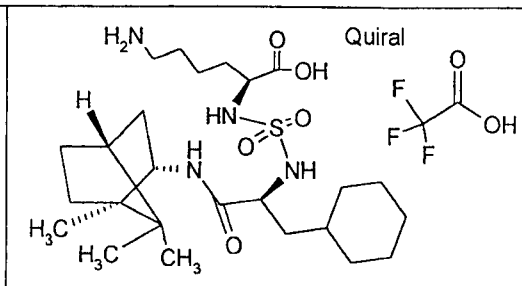
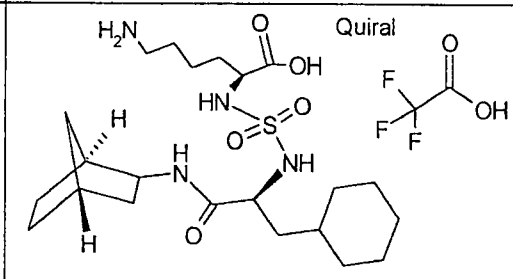
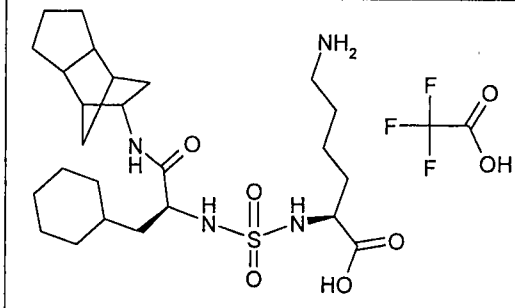
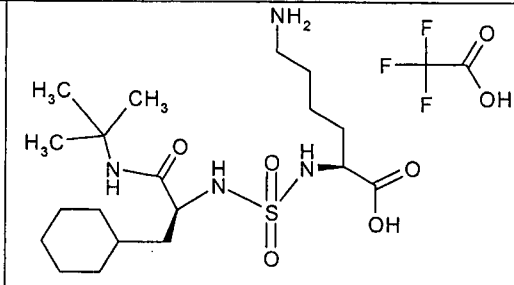
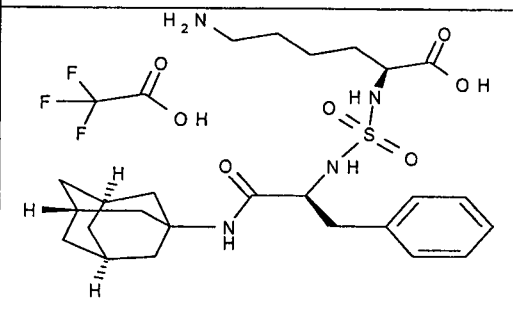
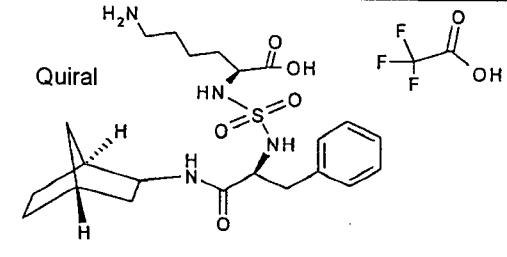
mediante RP-HPLC. Se obtuvieron 70 mg (55% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. LC-MS: R_t (min) 1,61; calc.: $[M+H]^+$ 550,31, enc.: 550,39 (método B), mezcla 1:1 de los diastereoisómeros.

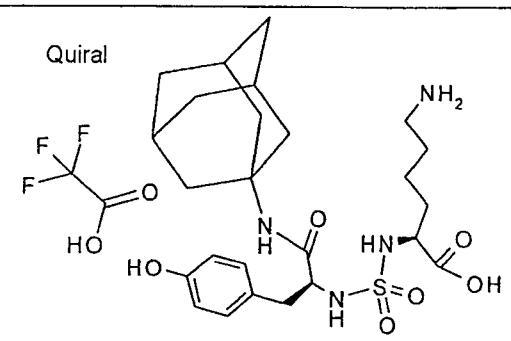
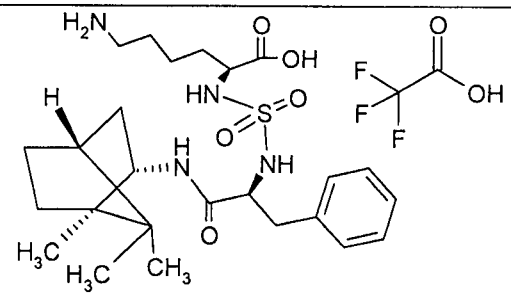
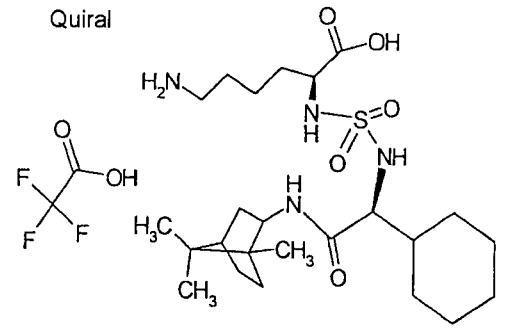
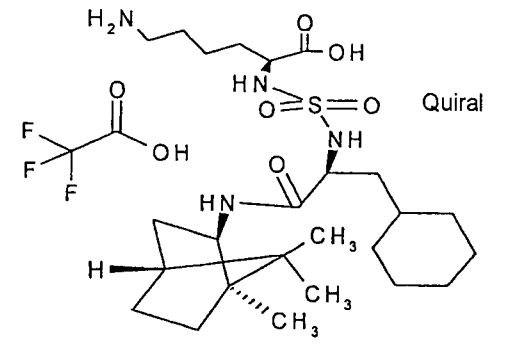
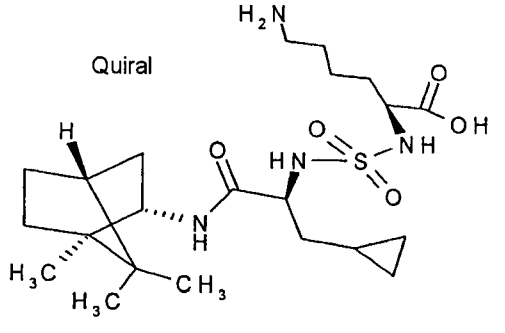
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 0,67 (s, 3H), 0,69 (s, 3H), 0,82 (s, 6H), 0,79-0,92 (m, 4H), 1,08-1,39 (m, 16H), 1,56-1,78 (m, 16H), 2,01 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,11 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 2,70 (dd, 1H, *J* = 6,4, 13,9 Hz), 2,79 (dd, 2H, *J* = 7,0, 13,9 Hz), 2,94 (dd, 1H, *J* = 5,5, 14,1 Hz), 3,73-3,90 (m, 2H), 4,01-4,13 (m, 1H), 6,80 (d, 0,5H, *J* = 8,0 Hz), 6,94 (dd, 2H, *J* = 5,3, 8,6 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,11 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,18 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,79 (d, 2H, *J* = 9,4 Hz), 7,85 (dd, 1H, *J* = 1,9, 9,1 Hz), 7,88-7,99 (ancho, 4H)

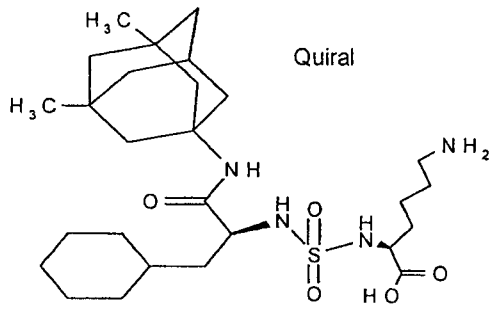
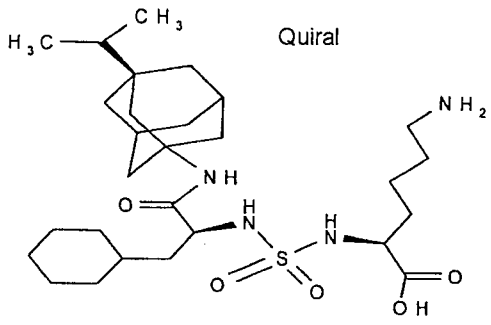
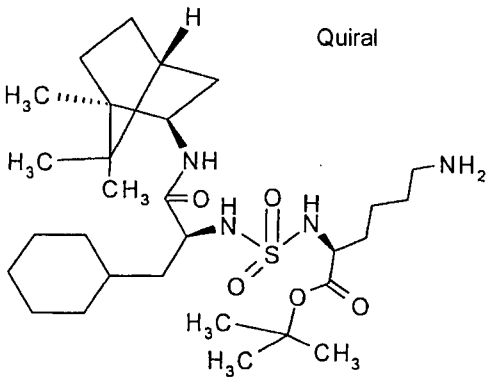
Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 163:

165		B	1,55	541,34	541,39
166		B	1,50	549,31	549,35
167		B	1,28	447,26	447,25

168		A	1,20	501,71	501,25
169		A	1,00	534,74	534,35
170		A	0,94	528,70	528,25
171		A	0,96	435,61	435,25
172		B	1,32	473,28	473,30

173		B	1,51	515,33	515,33
174		B	1,33	473,30	473,28
175		B	1,45	513,31	513,34
176		B	1,26	435,26	435,28
177		B	1,35	507,26	507,24
178		F	1,30	467,23	467,35

179		F	1,36	523,23	523,41
180		F	1,53	509,28	509,40
181		C	1,60	501,31	501,29
182		F	1,69	515,33	515,51
183		B	1,31	473,28	473,39

184	 Quiral	B	1,61	541,34	541,39
185	 Quiral	B	1,66	555,36	555,36
186	 Quiral	B	1,67	571,39	571,50

Ejemplos farmacológicos

Las sustancias preparadas se ensayaron para determinar la inhibición de TAFIa utilizando el kit de actividad TAFI plasmático Actichrome de American Diagnostica (nº de producto 874). Esto supuso añadir 28 µl de tampón de ensayo (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) y 10 µl de TAFIa (American Diagnostica nº de producto 874TAFIA; 2,5/ml) a 2 µl de una solución de DMSO 2,5 mM de la sustancia e incubar en una placa de microtitulación de 96 medios pocillos a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción enzimática comenzó añadiendo 10 µl del revelador de TAFIa (prediluido a 1:2 con tampón de ensayo). Se siguió el curso en el tiempo de la reacción a 420 nm en un lector de placas de microvaloración (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) durante 15 minutos.

Se calcularon los valores CI_{50} a partir de la media de los valores (determinación por

duplicado) de diluciones en serie de la sustancia, con la ayuda del software Softmax Pro (versión 4.8; Molecular Devices).

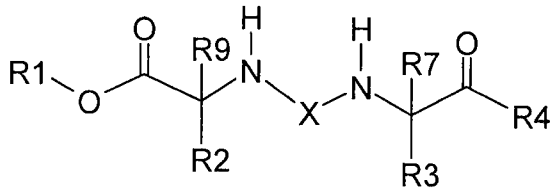
La Tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1:

Ejemplo Nº	CI_{50} [µM]	Ejemplo Nº	CI_{50} [µM]	Ejemplo Nº	CI_{50} [µM]	Ejemplo Nº	CI_{50} [µM]
2	1,424	57	0,544	107	0,10	146	0,071
10	0,979	64	0,757	108	0,007	149	0,049
11	0,644	69	1,047	109	0,009	150	0,357
12	1,257	72	0,167	110	0,006	153	1,087
13	1,26	73	0,047	111	0,004	154	0,220
16	0,039	74	0,019	113	0,747	155	0,669
19	0,353	75	0,653	114	0,519	156	0,492
20	0,105	76	0,845	115	0,239	157	0,2
21	0,904	77	0,003	118	0,267	159	0,131
25	0,463	78	0,305	119	1,302	163	0,012
26	0,487	79	0,031	120	0,615	164	0,026
27	0,187	81	0,166	121	0,370	165	0,882
28	0,118	84	0,654	122	0,525	169	0,770
29	0,694	85	0,039	124	0,018	172	0,420
31	0,076	86	0,06	126	0,204	173	0,012
32	0,753	88	0,393	127	0,693	174	0,326
33	0,19	90	0,111	128	0,391	175	0,168
34	1,085	91	0,004	129	0,608	177	2,117
37	0,537	92	0,160	133	0,636	180	0,168
38	0,297	93	1,499	134	0,532	182	0,069
39	1,14	94	109,23	135	0,522	183	0,805
41	0,09	95	41,42	137	0,14	184	1,069
42	0,839	96	0,15	139	0,376	185	0,4
43	0,046	97	0,462	140	0,318	186	22,943
44	0,144	98	1,036	142a	0,0007	187	10,176
49	0,106	99	0,057	142b	0,006		
53	0,391	100	0,111	143	9,756		
56	0,133	103	0,015	145	10,601		

Reivindicaciones

1.- El uso del compuesto de la fórmula I



(I)

y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de la fórmula I, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de uno o más trastornos asociados con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos, en que

X es -C(O)- o -SO_2-,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquilen (C_1-C_6)-arilo(C_6-C_{14}),

R2 es el radical de fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) -$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) -NH-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH(alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) -O-$(CH_2)_n$-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) -$(CH_2)_n$-SO_x-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden

uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, -NH_2, -CF_3 o -O-CF_3,

2) -alquilen (C_0-C_6)-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG,

11) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

12) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

13) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o

16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con –N(R5)$_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o

está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_6)-,
3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),
4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,
5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o
6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_4),
3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,
4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o
5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

2.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en que X es -C(O)-.

3.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en que X es -SO_2-.

4.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en que

R1 es 1) un átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -N(R6)$_2$,

en que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces

con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es un átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

5.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2 ó 4, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidro

naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en el que Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo,

piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1 -C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1 -C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo-(C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

-C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo-(C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

6.- El uso del compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 2, 4 ó 5, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, tetrahidronaftalenilo, decahidro-naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres

veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-

metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

7.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4) o

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número

entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11,

halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no

sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N($R13)_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

8.- El uso del compuesto de la fórmula I según la reivindicación 3 ó 7, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquileno-(C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidro naftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo,

benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o

está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo-(C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-azabiciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -O-CF_3, -NH_2, -OH, -CF_3 o halógeno.

9.- El uso del compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 3, 7 u 8, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6) o

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro 4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo, y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos,

un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) alquilen-(C_0-C_4)-O-R14,

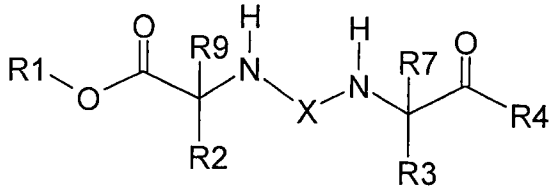
R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

10.- El uso del compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 9, en el contexto de uno o más trastornos de la serie infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo

pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como reestenosis después de una revascularización y angioplastia y procesos similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de procesos quirúrgicos tales como en operaciones de rodilla y de cadera, o en el contexto de coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con inflamación, o aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento tumoral y metástasis tumoral, trastornos inflamatorios y degenerativos de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático tales como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares o prevención o tratamiento de la formación de cicatrices.

11.- Un compuesto de la fórmula I



(I)

y/o a una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

X es $-SO_2-$,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquileno (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquileno (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}),

R2 es un radical de la fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH (alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprende uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, $-NH_2$, $-CF_3$ o $-O-CF_3$,

2) -alquilen $(C_0-C_6)-NH_2$,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen-(C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo no está sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil $(C_3-C_8)-NH_2$, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen-(C_0-C_4)-cicloalquilo-(C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido,

independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí.

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG,

11) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos,

idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

12) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

13) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

14) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o

16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con –$N(R5)_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-$N(R13)_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-NH_2$ u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), $-O-CF_3$, $-NH_2$, –OH, $-CF_3$ o halógeno.

12.- Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_{12})-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con $-NH_2$ o está sustituido con $-NH_2$ y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

13.- Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11 ó 12, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen-(C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está

sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es $-N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo,

decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

14.- Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona

del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidina, piridina, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxol,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no

sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

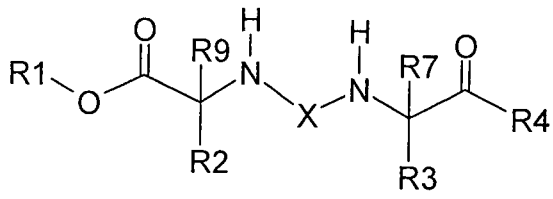
R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

15.- Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 11 a 14, que es el compuesto de la fórmula I ácido (S)-6-amino-2-(3-{(S)-1-[(S)-1-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-fenil-etil}-sulfamidil)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-sulfamidil}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((S)-1-ciclohexilcarbamoil-2-fenil-etil)-sulfamidil]-hexanoico,

ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-propionato de etilo, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-propilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-5-guanidino-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclobutil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-5-amino-2-({2-ciclohexil-1-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)carbamoil]-etilsulfamidil})-pentanoico, (S)-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-6-hexanoilaminohexanoato de etilo, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-butilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-3-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-propilsulfamidil]-metil}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(decahidro-naftalen-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]}-6-amino-hexanoico, ácido (S)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]-hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-3-piridin-3-il-propiónico, ácido (S)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-3-piridin-4-il-propiónico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(3,3,5-trimetil-ciclohexilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-(4-terc.-butil-ciclohexilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido 3-(6-amino-piridin-3-ilmetil)-2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etilsulfamidil]-propiónico, ácido 2-[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-3-piperidin-4-il-propiónico, ácido (S)-3-(4-amino-fenil)-2-[(S)-2-

ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]-propiónico, ácido (S)-6-amino-2-[((S)-1-ciclohexilmetil-2-oxo-2-piperidin-1-il-etilsulfamidil)]-hexanoico, ácido (S)-5-amino-2-{[(S)-2-cilohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((S)-1-isobutilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((S)-1-isobutilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[((S)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil-etilsulfamidil)]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(octahidro-4,7-metano-inden-5-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[((S)-1-terc.-butilcarbamoil-2-ciclohexil-etilsulfamidil)]-hexanoico, ácido (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]}-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-fenil-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-(4-hidroxi-fenil)-etilsulfamidil]}-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-fenil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-({[(S)-ciclohexil-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-metil]-sulfamidil})-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclopropil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(3,5-dimetil-adamantan-1-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-(3-isopropil-adamantan-1-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoico, (S)-6-amino-2-{[(S)-2-ciclohexil-1-((1R,2R,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etilsulfamidil]}-hexanoato de terc.-butilo o ácido (S)-2-{[(S)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-3-metil-butilsulfamidil]}-6-amino-hexanoico.

16.- Un compuesto de la fórmula I



(I)

y/o a una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o a la sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

X es -CO-,

R1 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}) o

4) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}),

R2 es el radical de la fórmula II

$$-(A1)_m-A2 \qquad (II)$$

en la que

m es el número entero cero ó 1,

A1 es 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

2) $-NH-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

3) -NH(alquilo (C_1-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

4) -NH(cicloalquilo (C_3-C_6))-$(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

5) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

6) $-(CH_2)_n-SO_x-$ en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3, y x es el número entero cero, 1 ó 2,

A2 es 1) Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprende

uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, y están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_3), halógeno, -NH_2, -CF_3 o –O-CF_3,

2) -alquilen (C_0-C_6)-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

8) -cicloalquil (C_3-C_8)-NH_2, o

9) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_6),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-N(R5)-PG,

7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,

8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-O-PG,

9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-PG,

10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-PG o

11) un átomo de hidrógeno,

R4 es -$N(R6)_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_6),
3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),
4) -alquilen (C_0-C_6)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo y alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -C(O)-N(R8)$_2$ o -O-alquilo (C_1-C_4),
5) -alquilen (C_0-C_8)-N(R5)-PG,
6) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-N(R5)-PG,
7) -alquilen (C_0-C_8)-O-PG,
8) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-O-PG,
9) -alquilen (C_0-C_8)-C(O)-O-R11,
10) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-alquil (C_0-C_4)-C(O)-O-PG,
11) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),
12) -fluoroalquilo (C_1-C_3),
13) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,
14) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),
15) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13, o
16) aminoácido, en que el enlace del aminoácido tiene lugar mediante un enlace péptido, y el radical carboxilo del aminoácido está no sustituido o está sustituido con PG o con –N(R5)$_2$,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado,

parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R5 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

PG es un grupo protector para la función amino, carboxilo o para la función hidroxi,

R7 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R8 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R9 es átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_6),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_6),
3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),
4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,
5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N(R13)$_2$ o
6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,
2) -alquilo (C_1-C_4),
3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,
4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o
5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

17.- Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 16, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o
2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_0-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_0-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_0-C_4)-tiazolil-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

6) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_8)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

8) -alquilen (C_0-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

9) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

10) -alquilen (C_0-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), en que arilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-SO_x-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, en que x es el número entero cero, 1 ó 2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8),

3) -alquilen (C_1-C_6)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-arilo, en que arilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-PG,

6) -alquilen (C_1-C_6)-O-PG,

7) -alquilo (C_1-C_6) o

8) un átomo de hidrógeno,

en que PG es t-butilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

5) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het significa un sistema de anillos heterocíclico de 4 a 15 miembros con 4 a 15 átomos del anillo que están presentes en uno, dos o tres sistemas del anillo conectados juntos, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, idénticos o diferentes, de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, en que Het o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_0-C_6)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-arilo, en que arilo o alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_0-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_0-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con R11, halógeno, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o -O-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico con 4 a 9 átomos del anillo, el cual está saturado, parcialmente saturado o es aromático, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con halógeno, -OH o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R13, halógeno, -C(O)-O-R13, -alquil (C_1-C_4)-O-R13, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilen (C_0-C_4)-fenilo,

5) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-N($R13)_2$ o

6) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

18.- Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 16 ó 17, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquil (C_3-C_6)-NH_2,

6) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo (C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo no está sustituido o está sustituido con -NH_2 o está sustituido con -NH_2 y una vez, dos o tres veces con R15,

11) -alquilen (C_1-C_4)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_4)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con R15,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está

no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11 o -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con halógeno,

5) -alquilen-(C_0-C_4)-Het, en el que el Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, bencimidazalinilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo,

pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridina, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, en que Het o alquileno no está sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

7) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

8) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

9) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -alquilen-(C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

11) -alquilen (C_0-C_4)-CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

12) -alquilen (C_1-C_6)-alquilen-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con halógeno, fenilo, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

14) -fluoroalquilo (C_1-C_3),

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidina, piperidina, 2-aza-biciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, halógeno, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14, y

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

19.- Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 16 a 18, en que

R1 es 1) átomo de hidrógeno, o

2) -alquilo (C_1-C_4),

R2 es 1) -alquilen (C_1-C_6)-NH_2,

2) -alquilen (C_1-C_4)-piridil-NH_2,

3) -alquilen (C_1-C_4)-piperidinil-NH_2,

4) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(=NH)-NH_2,

5) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(=NH)-alquilo (C_1-C_4),

6) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquil-(C_3-C_6)-NH_2,

7) -alquilen (C_1-C_4)-O-NH-C(=NH)-NH_2,

8) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

9) -alquilen (C_1-C_4)-NH-C(O)-alquilo-(C_1-C_6),

10) -alquilen (C_1-C_4)-fenil-NH_2,

11) -alquilen (C_1-C_2)-SO_2-alquilen (C_1-C_4)-NH_2, o

12) -alquilen (C_1-C_2)-S-alquilen (C_1-C_4)-NH_2,

R3 es 1) -alquilo (C_1-C_4),

2) -alquilen (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6),

3) -alquilen (C_1-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido con –OH,

4) -alquilen (C_1-C_6)-NH-C(O)-O-alquilen (C_1-C_4)-fenilo,

5) un átomo de hidrógeno,

R4 es -N(R6)$_2$,

en la que los R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_6),

3) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_8), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, adamantilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -alquilo (C_1-C_4) o fenilo,

4) -C(R11)(R12)-adamantanilo,

5) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-R13,

6) -alquilen (C_0-C_4)-Het, en que Het se selecciona del grupo de bencimidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, tiofenilo y benzo[1,3]dioxolilo,

7) 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo,

8) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con fenilo o fluoro,

9) -CH(R11)-C(O)-NH_2,

10) -CH(R11)-C(O)-NH-CH(R12)-CH_2-OH,

11) -alquilen (C_1-C_6)-fenilo, en que fenilo o alquileno están no sustituidos o están sustituidos, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

12) -CH(R11)-C(O)-NH-alquilo (C_1-C_4),

13) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-biciclo[3.1.1]heptanilo, en que biciclo[3.1.1]heptanilo está no sustituido o está sustituido una vez a cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4),

14) -alquilen (C_1-C_6)-C(O)-O-R11, en que alquileno está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez o dos veces con cloro, fluoro, -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11, -O-alquilo (C_1-C_4), fenilo o -alquilo (C_1-C_4),

15) -alquilen (C_0-C_4)-C(R11)(R12)-C(O)-O-R11, o

16) -CH_2-CF_2-CF_3,

o los dos radicales R6 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un anillo mono- o bi-cíclico, seleccionado del grupo de pirrolidinas, 2-azabiciclo[3.2.2]nonano y 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, en que el anillo está no sustituido o está sustituido una vez o dos veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R11, -alquil (C_1-C_4)-O-R11 o fenilo,

R7 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R9 es átomo de hidrógeno o –alquilo (C_1-C_4),

R11 y R12 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno de otro,

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-fenilo, en que fenilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos o tres veces con -OH, halógeno o -O-alquilo (C_1-C_4),

4) -alquilen (C_0-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_{12}), en que cicloalquilo se selecciona del grupo de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, adamantanilo, 1,7,7-trimetilbiciclo[3.1.1]heptanilo, decahidronaftalenilo, octahidro-4,7-metanoindenilo o

biciclo[2.2.1]heptanilo y en el que cicloalquilo está no sustituido o está sustituido, independientemente uno de otro, una vez, dos, tres o cuatro veces con -alquilo (C_1-C_4), -C(O)-O-R13 o fenilo, o

5) -alquilen (C_0-C_4)-indolilo,

R13 es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo (C_1-C_4),

3) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-O-R14,

4) -alquilen (C_0-C_4)-C(O)-R14 o

5) -alquilen (C_0-C_4)-O-R14,

R14 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), -NH_2 u –OH, y

R15 es átomo de hidrógeno, -alquilo (C_1-C_4), –O-CF_3, -NH_2, –OH, -CF_3 o halógeno.

20.- Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 16 a 19, que es el compuesto de la fórmula I hidrocloruro de ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-3-metil-1-(3-metil-butilcarbamoil)-butil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-butil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(3-metil-butilcarbamoil)-2-fenil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxi-carbonilamino-1-((S)-1-etilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((S)-1-etilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,4-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2-fenil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2-o-tolil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(4-cloro-bencilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((R)-1-metoxicarbonil-

etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(3-fenil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2-metil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-metoxi-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[2-(7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-il)-1-ciclohexilmetil-2-oxo-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(1-metoxicarbonil-1-metil-etilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,3-dimetil-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1,2-dimetil-butilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,2-difenil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-etoxicarbonil-3-metil-butilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, (1R,2S)-2-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxi-pentil-ureido]-6-benciloxicarbonilamino-hexanoilamino}-ciclohexano-carboxilato de etilo, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(2-fenil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(bifenil-2-ilmetil)-carbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((R)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1S,2S)-1-metoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1S)-1-etoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, éster metílico del ácido 1-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-6-benciloxicarbonilamino-hexanoilamino}-ciclopentanocarboxílico, ácido (S)-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-5-benciloxicarbonilamino-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(3-

metil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(2-metil-ciclohexilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(1S)-1-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(3-metil-isoxazol-5-ilmetil)-carbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((R)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(3-fenil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((S)-1-etoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((S)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(tiofen-2-ilmetil)-carbamoil}-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-ciclohexil-1-ciclopropilcarbamoil-etil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((R)-1,2-dimetil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1-etil-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-ciclohexilmetil-2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((S)-1-ciclohexil-etilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1S,2R)-1-metoxicarbonil-2-metil-butilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-(4-cloro-bencilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(tiofen-3-ilmetil)-carbamoil}-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(R)-1-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-ciclohexil-1-propilcarbamoil-etil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(bifenil-2-ilmetil)-carbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((R)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido

(S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1-metil-piperidin-4-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(3,3,3-trifluoro-propilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2-metil-butil-carbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(ciclopropilmetil-carbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(3,5-difluoro-bencilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(2,3-dimetil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-2-{3-[(R)-1-(adamantan-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1,3-dimetil-butilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-ciclohexil-1-isobutilcarbamoil-etil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il-carbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-2-(3-{(R)-1-[(adamantan-1-ilmetil)-carbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-6-amino-hexanoico, ácido (S)-2-{3-[(R)-1-(adamantan-1-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-6-amino-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(1-metoxicarbonil-1-metiletilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-ciclohexil-1-ciclohexilcarbamoil-etil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, éster etílico del ácido 1-{(R)-2-[3-((S)-5-amino-1-carboxi-pentil)-ureido]-3-ciclohexil-propionilamino}-ciclopropanocarboxílico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[((1S,2S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(1S)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-1-[4-terc.-butilciclohexilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-1-ciclohexilmetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-ureido]-hexanoico, ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-propanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-2-ciclohexil-1-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-ureido)-hexanoico, ácido 3-(3-amino-ccilobutil)-2-{3-[(R)-1-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-propanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1S,2R)-1-carbamoil-2-metil-butilcarbamoil-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-2-ciclohexil-1-{(S)-1-[(S)-2-(4-hidroxi-fenil)-1-

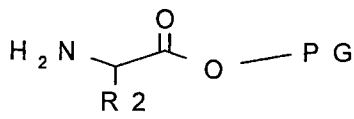
metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2-metil-propilcarbamoil}-etil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-5-benciloxicarbonilamino-1-{(S)-1-[(S)-2-(1H-indol-3-il)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil]-2-metil-propilcarbamoil}-pentil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[1-((S)-1-bencil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxi-2-fenil-etilcarbamoil)-2-metil-butilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-1-[(S)-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1S,2R)-1-carbamoil-2-metil-butilcarbamoil-pentil]-ureido}-5-guanidino-pentanoico, ácido (S)-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[1-(1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-5-guanidino-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(1S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(1S,2R)-1-((S)-1-carboxi-2-fenil-etilcarbamoil)-2-metil-butilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((1R)-1-carbamoil-2-metil-butilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido 2-{(S)-3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-5-guanidino-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(decahidro-naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-5-guanidino-propiónico, ácido (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-propiónico, ácido (S)-5-amino-2-(3-{2-ciclohexil-1-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-metil]-ureido}-pentanoico, ácido 6-amino-2-{3-[(R)-2-fenil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[2-metil-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-propil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[(R)-ciclohexil-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-metil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[3-metil-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-butil]-ureido}-hexanoico, trifluoroacetato de ácido 3-(3-amino-ciclobutil)-2-{3-[(R)-1-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-propiónico, ácido 6-amino-

2-{3-[((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-metil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[1-metil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-butil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(S)-2-ciclohexil-1-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(S)-1-(4-terc.-butil-ciclohexilcarbamoil)-2-ciclohexil-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(S)-2-ciclohexil-1-(3,3,5-trimetil-ciclohexilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-4-guanidino-oxi-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-butanoico, ácido 6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclopropil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido 6-amino-2-{3-[(R)-2-ciclobutil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-propiónico, ácido 6-amino-2-{3-[2-ciclopentil-1-((R)-(1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((R)-1-metoxicarbonil-etilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-(3-fenil-propilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-((1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-ciclopropilcarbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-((S)-1-etoxicarbonil-2-fenil-etilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-((S)-1-etoxicarbonil-2-metil-propilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-5-benciloxicarbonilamino-1-{(S)-1-[(S)-1-(4-clorofenil)-etilcarbamoil]-2-metil-propilcarbamoil}-pentil)-ureido]-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-(3-metil-ciclohexilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-2-metil-

propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-((R)-1-fenil-etilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, hidrocloruro de ácido (S)-5-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-(3-metil-butilcarbamoil)-etil]-ureido}-pentanoico, ácido (S)-5-amino-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-pentanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-((S)-1-ciclohexil-etilcarbamoil)-propilcarbamoil]-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-(1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-2-metil-1-(2-metil-ciclohexilcarbamoil)-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-(3-{(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-[(S)-1-(4-cloro-bencilcarbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-pentil}-ureido)-hexanoico, ácido (S)-6-amino-2-{3-[(R)-5-benciloxicarbonilamino-1-((S)-1-carbamoil-2-metil-propilcarbamoil)-pentil]-ureido}-hexanoico, ácido (R)-3-(2-amino-etanosulfonil)-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-propiónico o ácido (R)-3-(2-amino-etilsulfanil)-2-{3-[(R)-2-ciclohexil-1-((1R,2S,4R)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilcarbamoil)-etil]-ureido}-propiónico.

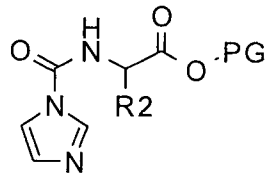
21.- Un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 11 a 20, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



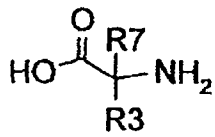
(II)

en que R2 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, con un equivalente de fosgeno, tal como carbonildiimidazol, difosgeno, trifosgeno o fosgeno, para dar un compuesto intermedio de la fórmula III



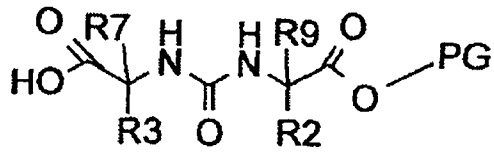
(III)

en que R2 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un aminoácido de la fórmula IV



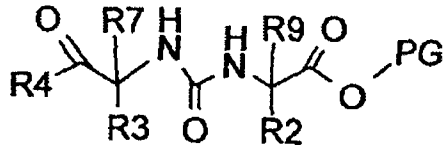
(IV)

en que R3 y R7 tienen el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula V



(V)

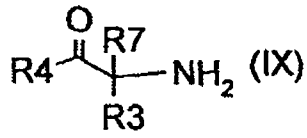
en que R2, R3, R7, R9 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y subsiguientemente el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con una amina de la fórmula $NH(R6)_2$, en el que R6 tiene el significado mencionado en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula VI



(VI)

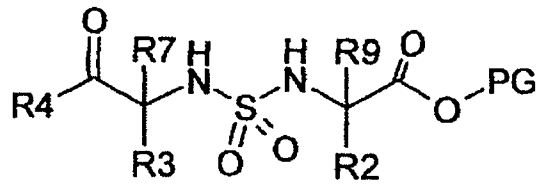
en que R2, R3, R4, R7, R9 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y luego se convierte en un compuesto de la fórmula I, o

b) un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IX



(IX)

en que R3, R4, R7 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, para dar un compuesto de la fórmula X



(X)

en que R2, R3, R4, R7, R9 y PG tienen los significados mencionados en el compuesto de la fórmula I, y luego se convierte en un compuesto de la fórmula I, o

c) fraccionar un compuesto de la fórmula I preparado mediante los procedimientos a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que se produce en formas enantiómeras debido a su estructura quìmica, mediante formación salina con ácidos o bases enantiopuros, cromatografía en fases estacionarias quirales, o derivatización por medio de compuestos enantiopuros quirales tales como aminoácidos, una separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y una eliminación de los grupos auxiliares quirales fracciona los enantiómeros puros, o

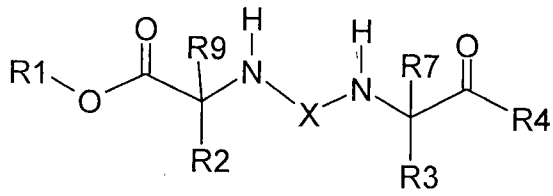
d) aislar en forma libre el compuesto de la fórmula I preparado mediante los procesos a), b) o c) o, en el caso en que estén presentes grupos ácidos o básicos, se convierte en las sales fisiológicamente toleradas.

22.- Un medicamento que tiene un contenido eficaz en al menos un compuesto de fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 11 a 20, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

Resumen

Derivados de urea y sulfamida en calidad de inhibidores de TAFIa

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



(I)

que son inhibidores del inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina activado. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para fabricar medicamentos para la profilaxis, la prevención secundaria y la terapia de uno o más trastornos que están asociados con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

368

TH

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

THEN, Johann
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Gebäude K 801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 25. Feb. 2008
WV.
ablegen
Vert. wie Vorg. / angegeg.

Date of mailing *(day/month/year)* 07 February 2008 (07.02.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2006/052	
International application No. PCT/EP2007/010101	International filing date *(day/month/year)* 22 November 2007 (22.11.2007)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 06 December 2006 (06.12.2006)
Applicant SANOFI-AVENTIS et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 December 2006 (06.12.2006)	10 2006 057 413.3	DE	02 January 2008 (02.01.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Ellen Moyse
e-mail PT05.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 05

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **CHRISTOPHER KALLUS, MARK BROENSTRUP, WERNGARD CZECHTIZKY, ANDREAS EVERS, MARKUS FOLLMANN, NIS HALLAND, HERMAN SCHREUDER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) Nº Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10 2006 057 413.3	06/12/2006	DE

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **22/12/2007**
Nº de solicitud **PCT/EP2007/010101**

(87) Publicación internacional
Fecha: **12/06/2008**
Nº publicación: **WO 2008/067909 A2**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE UREA Y DE SULFAMIDA EN CALIDAD DE INHIBIDORES DE TAFIa**

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 57335
	Solicitud internacional	pct/ep2007/010101
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8648

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 JUL. 2009
adpa11