



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 19 349 T2** 2005.01.13

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 080 075 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 19 349.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/06224**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 912 798.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/048870**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.03.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.09.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **11.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.01.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 211/68**

**C07D 211/26, C07D 211/28, C07D 211/32,
A01N 43/40, A61K 31/445, A61K 31/47,
C07D 211/70, C07D 233/64, C07D 211/34,
C07D 401/12, C07D 409/04**

(30) Unionspriorität:

79002 P 23.03.1998 US

(73) Patentinhaber:

**Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

**Jacobi, M., Dipl.-Chem. Dr.phil.nat., Pat.-Anw.,
61348 Bad Homburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**KLEIN, I., Scott, Norristown, US; GUERTIN, R.,
Kevin, Little Falls, US**

(54) Bezeichnung: **PIPERIDINYL- UND N-AMIDINOPIPERIDINYL-DERIVATE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

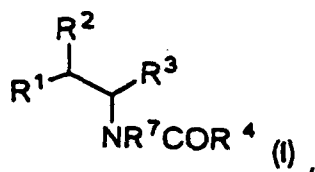
[0001] Die Verbindungen der Formel I sind nützlich, um die Aktivität von Faktor Xa zu inhibieren und sie zeigen auch nützliche pharmakologische Wirksamkeit. Demgemäß werden die Verbindungen in pharmazeutische Zusammensetzungen einverleibt und zur Behandlung von Patienten verwendet, welche unter bestimmten medizinischen Störungen leiden. Spezieller sind sie Faktor Xa-Inhibitoren. Die vorliegende Erfindung ist auf Verbindungen der Formel I, auf Zwischenverbindungen hiervon, auf Zusammensetzungen, welche Verbindungen der Formel I enthalten, und auf deren Verwendung einschließlich der Inhibierung von Faktor Xa und auf die Behandlung eines Patienten gerichtet, welcher unter physiologischen Zuständen leidet oder diesen unterworfen ist, welche durch die Verabreichung einer pharmazeutisch annehmbaren Menge des genannten Faktor Xa-Inhibitors verbessert werden können.

[0002] Faktor Xa ist das vorletzte Enzym in der Gerinnungskaskade. Sowohl der freie Faktor Xa als auch der Faktor Xa, welcher im Prothrombinasekomplex (Faktor Xa, Faktor Va, Calcium und Phospholipid) angeordnet ist, werden durch die Verbindungen der Formel I inhibiert. Die Faktor Xa-Inhibierung wird durch eine direkte Komplexbildung zwischen dem Inhibitor und dem Enzym erhalten und sie ist daher vom Plasmacofaktor Antithrombin III unabhängig. Eine wirksame Faktor Xa-Inhibierung wird durch Verabreichen der Verbindungen entweder durch orale Verabreichung, kontinuierliche intravenöse Infusion, intravenöse Bolusverabreichung oder durch jedweden anderen parenteralen Weg erreicht, sodaß diese die gewünschte Wirkung erzielen, die von Faktor Xa hervorgerufene Ausbildung von Thrombin aus Prothrombin zu vermeiden.

[0003] Die Antigerinnungstherapie ist für die Behandlung und die Prophylaxe einer Vielzahl von thrombotischen Zuständen sowohl der venösen als auch der arteriellen Gefäße angezeigt. Im arteriellen System ist eine abnormale Thrombenbildung primär mit den Arterien der Herz-, Gehirn- und peripheren Gefäße verbunden. Die mit einem thrombotischen Verschuß dieser Gefäße verbundenen Erkrankungen umfassen im Prinzip eine akuten Myokardinfarkt (AMI), instabile Angina, Thromboembolie, einen akuten Gefäßverschuß, verbunden mit einer thrombolytischen Therapie und einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), transiente ischämische Attacken, Schlaganfall, intermittierende Claudikation und Bypass-Transplantation der Coronar-(CABG) oder der peripheren Arterien. Eine chronische Antigerinnungstherapie kann auch nützlich sein, um die Verengung des Gefäßlumens (Restenose) zu verhindern, welche oft auf eine PTCA und CABG folgend auftritt, und auch für die Aufrechterhaltung der Gefäßzugangsmöglichkeit bei Langzeithämodialysepatienten nützlich sein. Im Hinblick auf die venösen Gefäße tritt eine pathologische Thrombenbildung häufig in den Venen der unteren Extremitäten auf einen chirurgischen Eingriff am Abdomen, dem Knie und der Hüfte auf (tiefe Venenthrombose, DVT). DVT prädisponiert den Patienten ferner für ein höheres Risiko einer Lungenthromboembolie. Eine systemische disseminierte Intravaskulärcoagulopathie (DIC) tritt häufig in beiden Gefäßsystemen während eines septischen Schocks, bestimmter viraler Infektionen und Krebs auf. Dieser Zustand ist durch einen schnellen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und deren Plasmainhibitoren gekennzeichnet, was zur Ausbildung von lebensbedrohenden Gerinnseln überall im Mikrogefäßsystem mehrerer Organsysteme führt. Die vorstehend erörterten Indikationen umfassen einige, aber nicht alle, der möglichen klinischen Situationen, bei welchen eine gerinnungshemmende Therapie angezeigt ist. Die auf diesem Gebiet erfahrenen Fachleute sind sich der Umstände gut bewußt, welche entweder eine akute oder eine chronische prophylaktische gerinnungshemmende Therapie erfordern.

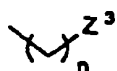
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0004] Diese Erfindung ist auf eine Verbindung der Formel I gerichtet, welche zur Inhibierung der Aktivität von Faktor Xa nützlich ist durch Kombinieren der genannten Verbindung mit einer Zusammensetzung, welche Faktor Xa enthält, wobei die genannte Verbindung wie folgt ist:



worin

R¹ eine Gruppe der Formel

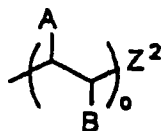


ist;

n 0, 1 oder 3 beträgt;

R^2 für $-\text{CO}_2R^5$ steht, worin R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist, welche linear oder verzweigt sein kann,

R^3 Alkyl oder



darstellt,

worin Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Kette besitzt, welche linear oder verzweigt sein kann,

Z^2 für Phenyl steht,

A und B Wasserstoff sind oder zusammengekommen eine Bindung darstellen;

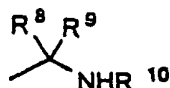
o 1 oder 2 beträgt;

R^4 wahlweise substituiertes Cycloalkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes (Phenyl substituiertes Phenyl) oder wahlweise substituiertes (Phenyl substituiertes Heroaryl) ist;

worin Cycloalkyl ein nicht-aromatisches mono- oder multicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, worin wahlweise substituiert Halogen, Alkoxy, Y^1Y^2N -Alkyl-, Y^1Y^2NCO - und Oxo ($O=$) ist, worin Heteroaryl ein Rest aus der Gruppe von Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Chinoxalinyll, Phthalazinyl, Imidazo[1,2-a]pyridin, Imidazo[2,1-b]thiazolyl, Benzofurazanyl, Indolyl, Azaindolyl, Benimidazolyl, Benzothienyl, Chinolinyll, Imidazolyl, Thienopyridyl, Chinazolinyll, Thienopyrimidyl, Pyrrolopyridyl, Imidazopyridyl, Isochinolinyll, Benzoazaindol und 1,2,4-Triazinyl ist, worin Y^1Y^2N - ein Rest aus der Gruppe von Amino, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidin, Piperidin, Benzylamino und Phenethylamino ist,

R^7 Wasserstoff darstellt;

Z^3 Dihydropyridin, Tetrahydropyridin oder Piperidin bedeutet, worin Dihydropyridin, Tetrahydropyridin und Piperidin unsubstituiert oder durch einen Rest der Formel



substituiert ist, worin R^{10} Wasserstoff, $HO-$, oder $R^{12}O_2C-$ darstellt und R^8 und R^9 Wasserstoff oder zusammengekommen $=NR^{11}$ sind und R^{11} Wasserstoff bedeutet; worin R^{12} Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette darstellt, welche linear oder verzweigt sein kann, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

[0005] Die vorliegende Erfindung ist auch auf Verbindungen der Formel I enthaltende Zusammensetzungen, Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung wie zur Inhibierung der Ausbildung von Thrombin oder zur Behandlung eines Patienten, welcher unter einem Erkrankungszustand leidet oder diesem unterworfen ist, der mit einer physiologisch schädlichen überschüssigen Thrombinmenge verbunden ist, gerichtet.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0006] Wie vorstehend und überall in der Beschreibung der Erfindung verwendet, sollen die folgenden Ausdrücke, sofern nicht anders angegeben, als die folgenden Bedeutungen besitzend verstanden werden.

Definitionen

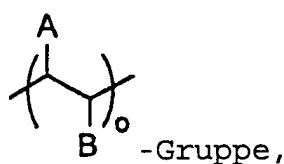
[0007] "Säurebioisoster" bedeutet eine Gruppe, welche chemische und physiologische Ähnlichkeiten besitzt, die im weiteren Sinn ähnliche biologische Eigenschaften wie eine Carboxygruppe hervorrufen (siehe Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, S. 283 "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, S. 576–579 "Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, S. 34–38 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In

Bioisosteres"). Beispiele geeigneter Säurebioisosteren umfassen: $-\text{C}(=\text{O})\text{-NHOH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_2\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-CN}$, Sulfo, Phosphono, Alkylsulfonylcarbamoyl, Tetrazolyl, Arylsulfonylcarbamoyl, Heteroarylsulfonylcarbamoyl, N-Methoxycarbamoyl, 3-Hydroxy-3-cyclobuten-1,2-dion, 3,5-Dioxo-1,2,4-oxadiazolidinyl oder heterocyclische Phenole wie 3-Hydroxyisoxazolyl und 3-Hydroxy-1-methylpyrazolyl.

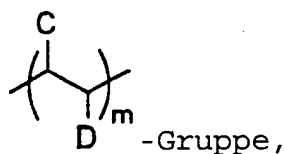
[0008] "Acylamino" ist eine Acyl-NH-Gruppe, worin Acyl wie hierin definiert ist.

[0009] "Alkenyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung, welche linear oder verzweigt sein kann, mit etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatomen in der Kette. Bevorzugte Alkenylgruppen besitzen 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette; und stärker bevorzugt etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, daß eine oder mehrere Niederalkylgruppen wie Methyl, Ethyl oder Propyl an eine lineare Alkenylkette gebunden sind. "Niederalkenyl" bedeutet etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, welche linear oder verzweigt sein kann. Die Alkenylgruppe kann mit einer oder mehreren Halogen- oder Cycloalkylgruppen substituiert sein. Beispielhafte Alkenylgruppen umfassen Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, i-Butenyl, 3-Methylbut-2-enyl, n-Pentenyl, Heptenyl, Octenyl, Cyclohexylbutenyl und Decenyl.

[0010] "Alkenylen" bedeutet eine



worin A und B eine direkte Bindung bilden und o 1 oder 2 beträgt; oder eine



worin C und D eine direkte Bindung ausbilden und m 1 oder 2 beträgt.

[0011] "Alkoxy" bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, worin die Alkylgruppe so ist, wie sie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Alkoxygruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy und Heptoxy.

[0012] "Alkoxyalkyl" bedeutet, eine Alkyl-O-Alkyl-Gruppe, worin die Alkylgruppen unabhängig sind, wie es hierin beschrieben ist. Beispielhafte Alkoxygruppen umfassen Methoxyethyl, Ethoxymethyl, n-Butoxymethyl und Cyclopentylmethoxyethyl.

[0013] "Alkoxycarbonyl" bedeutet eine Alkyl-O-CO-Gruppe, worin die Alkylgruppe so ist wie sie hierin definiert ist. Beispielhafte Alkoxycarbonylgruppen umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonyl.

[0014] "Alkyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, welche linear oder verzweigt sein kann, mit etwa 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatomen in der Kette. Bevorzugte Alkylgruppen besitzen 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, daß eine oder mehrere Niederalkylgruppen wie Methyl, Ethyl oder Propyl, an eine lineare Alkylkette gebunden sind. "Niederalkyl" bedeutet etwa 1 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, welche linear oder verzweigt sein kann. Das Alkyl kann mit einem oder mehreren "Alkylgruppensubstituenten" substituiert sein, welche gleich oder verschieden sein können und Halogen, Cycloalkyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Aralkyloxy-carbonyl, Heteroaralkyloxy-carbonyl oder Y^1Y^2NCO - umfassen, worin Y^1 und Y^2 unabhängig Wasserstoff, wahlweise substituiertes Alkyl, wahlweise substituiertes Aryl, wahlweise substituiertes Aralkyl oder wahlweise substituiertes Heteroaralkyl sind oder Y^1 und Y^2 zusammengekommen mit dem Stickstoff, durch welchen Y^1 und Y^2 gebunden sind, ein 4- bis 7-gliedriges Heterocyclcl bilden. Beispielhafte Alkylgruppen umfassen Methyl, Trifluormethyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 3-Pentyl, Carboxymethyl, Methoxycarbonyl-ethyl, Benzyloxy-carbonylmethyl, Pyridylmethyloxy-carbonylmethyl.

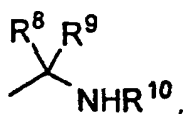
[0015] "Alkylsulfinyl" bedeutet eine Alkyl-SO-Gruppe, worin die Alkylgruppe so ist, wie sie vorstehend definiert ist. Bevorzugte Gruppen sind jene, worin die Alkylgruppe Niederalkyl ist.

[0016] "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkyl-SO₂-Gruppe, worin die Alkylgruppe so ist, wie sie vorstehend definiert ist. Bevorzugte Gruppen sind jene, worin die Alkylgruppe Niederalkyl ist.

[0017] "Alkylthio" bedeutet eine Alkyl-S-Gruppe, worin die Alkylgruppe so ist, wie sie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Alkylthiogruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, i-Propylthio und Heptylthio.

[0018] "Alkynyl" bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung und welche linear oder verzweigt sein kann, mit etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatomen in der Kette. Bevorzugte Alkynylgruppen besitzen 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette; und stärker bevorzugt etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, daß eine oder mehrere Niederalkylgruppen wie Methyl, Ethyl oder Propyl an eine lineare Alkynylkette gebunden sind. "Niederalkynyl" bedeutet etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette, welche linear oder verzweigt sein kann. Die Alkynylgruppe kann mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sein. Beispielhafte Alkynylgruppen umfassen Ethinyl, Propinyl, n-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Methylbutinyl, n-Pentinyl, Heptinyl, Octinyl und Decinyl.

[0019] "Amidino" oder "Amidin" bedeutet eine Gruppe der Formel



worin R⁸ und R⁹ zusammen =NR¹¹ darstellen, worin R¹¹ unter Wasserstoff, R¹²O₂C-, R¹²O-, HO-, R¹²C(O)-, HCO-, Cyano, wahlweise substituiertem Niederalkyl, Nitro oder Y^{1a}Y^{2a}N- ausgewählt ist; R¹⁰ unter Wasserstoff, HO-, wahlweise substituiertem Niederalkyl, wahlweise substituiertem Aralkyl, wahlweise substituiertem Heteroaralkyl und R¹²O₂C- ausgewählt ist, wobei R¹² unabhängig Alkyl, wahlweise substituiertes Aralkyl oder wahlweise substituiertes Heteroaralkyl ist, und Y^{1a} und Y^{2a} unabhängig Wasserstoff oder Alkyl darstellen. Bevorzugte Amidinogruppen sind jene, worin R⁸ und R⁹ =NR¹¹ bedeuten, worin R¹¹ unter Wasserstoff, HO-, R¹²O oder wahlweise substituiertem Niederalkyl ausgewählt ist und R¹⁰ so ist, wie es vorstehend definiert ist. Stärker bevorzugte Amidinogruppen sind jene, worin R⁸ und R⁹ =NR¹¹ sind und R¹² und R¹¹ unabhängig Wasserstoff, HO- und R¹²O₂C- bedeuten.

[0020] "Aminosäure" bedeutet eine Aminosäure, welche von der Gruppe bestehend aus natürlichen und un-natürlichen Aminosäuren wie sie hierin definiert sind, ausgewählt ist. Bevorzugte Aminosäuren sind jene, welche eine α-Aminogruppe besitzen. Die Aminosäuren können neutral, positiv oder negativ sein, in Abhängigkeit von den Substituenten in der Seitenkette. Eine "neutrale Aminosäure" bedeutet eine Aminosäure, welche ungeladene Seitenkettensubstituenten enthält. Beispielhafte neutrale Aminosäuren umfassen Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Glycin, Serin, Threonin und Cystein. Eine "positive Aminosäure" bedeutet eine Aminosäure, worin die Seitenkettensubstituenten bei physiologischem pH positiv geladen sind. Beispielhafte positive Aminosäuren umfassen Lysin, Arginin und Histidin. Eine "negative Aminosäure" bedeutet eine Aminosäure, worin die Seitenkettensubstituenten eine negative Nettoladung bei physiologischem pH besitzen. Beispielhafte negative Aminosäuren umfassen Aspartinsäure und Glutaminsäure. Bevorzugte Aminosäuren sind α-Aminosäuren. Die stärker bevorzugten Aminosäuren sind α-Aminosäuren mit einer L-Stereochemie am α-Kohlenstoff. Beispielhafte natürliche Aminosäuren sind Isoleucin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Lysin, Arginin, Histidin, Aspartinsäure und Glutaminsäure.

[0021] "Amin-Schutzgruppe" bedeutet eine leicht entfernbare Gruppe, von welcher in der Technik bekannt ist, daß sie eine Aminogruppe gegen eine unerwünschte Reaktion während Syntheseverfahren schützt und selektiv entfernbar ist. Die Verwendung von Aminoschutzgruppen ist in der Technik zum Schutz von Gruppen gegen unerwünschte Reaktionen während eines Syntheseverfahrens gut bekannt und viele derartiger Schutzgruppen sind bekannt, siehe beispielsweise T. H. Greene und P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ausgabe, John Wiley & Sons, New York (1991), hierin durch Bezugnahme aufgenommen. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Acyl, einschließlich Formyl, Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, o-Nitrophenylacetyl, o-Nitrophenoxycacetyl, Trifluoracetyl, Acetoacetyl, 4-Chlorbutyryl, Isobutyryl, o-Nitrocinnamoyl, Picolinoyl, Acylisothiocyanat, Aminocaproyl, Benzoyl und dergleichen, und Acyloxy, einschließlich Methoxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-Trifluorethoxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl (BOC), 1,1-Dimethylpropynyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl (CBZ), p-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2,4-Dichlorbenzyloxycarbonyl und dergleichen.

[0022] "Säure-empfindliche Aminschutzgruppe" bedeutet eine Aminschutzgruppe wie sie vorstehend definiert ist.

niert ist, welche durch Behandlung mit Säure leicht entfernt wird, während sie gegenüber anderen Reagenzien verhältnismäßig stabil bleibt. Eine bevorzugte Säure-empfindliche Aminschutzgruppe ist tert.-Butoxycarbonyl (BOC).

[0023] "Hydrierungs-empfindliche Aminschutzgruppe" bedeutet eine Aminschutzgruppe wie sie vorstehend definiert ist, welche durch Hydrierung leicht entfernt werden kann, während sie gegenüber anderen Reagenzien verhältnismäßig stabil ist. Eine bevorzugte Hydrierungs-empfindliche Aminschutzgruppe ist Benzyloxycarbonyl (CBZ).

[0024] "Hydrierungs-empfindliche Säureschutzgruppe" bedeutet eine Säureschutzgruppe wie sie vorstehend definiert ist, welche durch Hydrierung leicht entfernt wird, während sie gegenüber anderen Reagenzien verhältnismäßig stabil bleibt. Eine bevorzugte Hydrierungs-empfindliche Säureschutzgruppe ist Benzyl.

[0025] "Aralkoxycarbonyl" bedeutet eine Aralkyl-O-CO-Gruppe, worin die Aralkylgruppen so sind, wie sie hierin vorstehend beschrieben sind. Eine beispielhafte Aralkoxycarbonylgruppe ist Benzyloxycarbonyl.

[0026] "Aralkyl" bedeutet eine Aryl-Alkyl-Gruppe, worin Aryl und Alkyl so sind, wie sie hierin vorstehend beschrieben sind. Bevorzugte Aralkyle enthalten einen Niederalkylrest. Beispielhafte Aralkylgruppen umfassen Benzyl, 2-Phenethyl und Naphthylmethyl.

[0027] "Aralkylamino" bedeutet eine Aryl-Alkyl-NH-Gruppe, worin Aryl und Alkyl so sind, wie sie hierin definiert sind.

[0028] "Aralkylthio" bedeutet eine Aralkyl-S-Gruppe, worin die Aralkylgruppe so ist, wie sie hierin beschrieben ist. Eine beispielhafte Aralkylthiogruppe ist Benzylthio.

[0029] "Aromatisch" bedeutet Aryl oder Heteroaryl wie hierin nachstehend definiert. Bevorzugte aromatische Gruppen umfassen Phenyl, Halogen-substituiertes Phenyl und Azaheteroaryl.

[0030] "Aroyl" bedeutet eine Aryl-CO-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist, wie sie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Gruppen umfassen Benzoyl und 1- und 2-Naphthoyl.

[0031] "Aroylamino" ist eine Aroyl-NH-Gruppe, worin Aroyl so ist, wie es hierin vorstehend definiert ist.

[0032] "Aryl" bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem mit etwa 6 bis etwa 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 6 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen. Das Aryl ist wahlweise mit einem oder mehreren "Ringsystems substituenten" substituiert, welche gleich oder verschieden sein können und so sind, wie sie hierin definiert sind.

[0033] Beispielhafte Arylgruppen umfassen Phenyl oder Naphthyl oder substituiertes Phenyl oder substituiertes Naphthyl.

[0034] "Aryldiazo" bedeutet eine Aryl-Azo-Gruppe, worin die Aryl- und die Azogruppen so sind, wie sie hierin vorstehend definiert sind.

[0035] "Kondensiertes Arylcycloalkenyl" bedeutet ein kondensiertes Aryl und Cycloalkenyl wie sie hierin definiert sind. Bevorzugte kondensierte Arylcycloalkenyle sind jene, worin das Aryl hievon Phenyl ist und das Cycloalkenyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Arylcycloalkenyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Das kondensierte Arylcycloalkenyl kann wahlweise mit einem oder mehreren Ringsystems substituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystems substituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Beispielhaftes kondensiertes Arylcycloalkenyl umfaßt 1,2-Dihydronaphthylen, Inden und dergleichen.

[0036] "Kondensiertes Arylcycloalkyl" bedeutet ein kondensiertes Aryl und Cycloalkyl wie hierin definiert. Bevorzugte kondensierte Arylcycloalkyle sind jene, worin das Aryl hievon Phenyl ist und das Cycloalkyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Arylcycloalkyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Das kondensierte Arylcycloalkyl kann wahlweise mit einem oder mehreren Ringsystems substituenten substituiert sein, worin der "Ringsystems substituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Beispielhaftes kondensiertes Arylcycloalkyl umfaßt 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylen und dergleichen.

[0037] "Kondensiertes Arylheterocyclenyl" bedeutet ein kondensiertes Aryl und Heterocyclenyl wie hierin definiert. Bevorzugte kondensierte Arylheterocyclenyle sind jene, worin das Aryl hievon Phenyl ist und das Heterocyclenyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Arylheterocyclenyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heterocyclenylanteil des kondensierten Arylheterocyclenyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als ein Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Arylheterocyclenyl kann wahlweise durch einen oder mehrere Ringsystemsubstituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystemsubstituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines kondensierten Arylheterocyclenyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heterocyclenylanteils des kondensierten Arylheterocyclenyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxydiert sein. Beispielhafte kondensierte Arylheterocyclenyle umfassen 3H-Indoliny, 1H-2-Oxochinoly, 2H-1-Oxoisochinoly, 1,2-Dihydrochinoliny, 3,4-Dihydrochinoliny, 1,2-Dihydroisochinoliny, 3,4-Dihydroisochinoliny und dergleichen.

[0038] "Kondensiertes Arylheterocyclyl" bedeutet ein kondensiertes Aryl und Heterocyclyl wie es hierin definiert ist. Bevorzugte kondensierte Arylheterocyclyle sind jene, worin das Aryl hievon Phenyl ist und das Heterocyclyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Arylheterocyclyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heterocyclylanteil des kondensierten Arylheterocyclyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Arylheterocyclyl kann wahlweise durch einen oder mehrere Ringsystemsubstituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystemsubstituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines kondensierten Arylheterocyclyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heterocyclylanteils des kondensierten Arylheterocyclyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxydiert sein. Beispielhafte bevorzugte kondensierte Arylheterocyclylringsysteme umfassen Indoliny, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 1H-2,3-Dihydroisindol-2-yl, 2,3-Dihydrobenz[f]isindol-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[g]isochinolin-2-yl und dergleichen.

[0039] "Aryloxy" bedeutet eine Aryl-O-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist, wie sie hierin definiert ist. Beispielhafte Gruppen umfassen Phenoxy und 2-Naphthoxy.

[0040] "Aryloxycarbonyl" bedeutet eine Aryl-O-CO-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist, wie sie hierin definiert ist. Beispielhafte Aryloxycarbonylgruppen umfassen Phenoxy-carbonyl und Naphthoxy-carbonyl.

[0041] "Arylsulfonyl" bedeutet eine Aryl-SO₂-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist, wie sie hierin definiert ist.

[0042] "Arylsulfinyl" bedeutet eine Aryl-SO-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist, wie sie hierin definiert ist.

[0043] "Arylthio" bedeutet eine Aryl-S-Gruppe, worin die Arylgruppe so ist wie sie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Arylthiogruppen umfassen Phenylthio und Naphthylthio.

[0044] "Basisches Stickstoffatom" bedeutet ein sp² oder sp³ hybridisiertes Stickstoffatom mit einem ungebundenen Elektronenpaar, welches zur Protonierung befähigt ist. Beispiele von basischen Stickstoffatomen umfassen wahlweise substituierte Amino-, wahlweise substituierte Amino- und wahlweise substituierte Amidinogruppen.

[0045] "Carboxy" bedeutet eine HO(O)C-Gruppe (Carbonsäuregruppe).

[0046] "Verbindungen der Erfindung" und äquivalente Ausdrücke sollen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) umfassen wie sie hierin vorstehend beschrieben sind, welcher Ausdruck die Prodrugs, die pharmazeutisch annehmbaren Salze und die Solvate, z. B. Hydrate umfaßt, wenn dies der Zusammenhang so zuläßt. In ähnlicher Weise soll die Bezugnahme auf Zwischenverbindungen, ob sie als solche beansprucht sind oder nicht, deren Salze und Solvate umfassen, wenn dies der Zusammenhang so erlaubt. Aus Gründen der Klarheit sind einzelne Beispiele, wenn dies der Zusammenhang so erlaubt, manchmal im Text angegeben, aber diese Beispiele sind rein illustrativ und sollen andere Fälle nicht ausschließen, wenn der Zusammenhang dies so erlaubt.

[0047] "Cycloalkyl" bedeutet ein nichtaromatisches mono- oder multicyclisches Ringsystem mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Ringgrößen von Ringen des Ringsystems umfassen etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Das Cycloalkyl ist wahlweise mit einem oder

mehreren "Ringsystems substituenten" substituiert, welche gleich oder verschieden sein können und so sind, wie es hierin definiert ist. Beispielhaftes monocyclisches Cycloalkyl umfaßt Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen. Beispielhaftes multicyclisches Cycloalkyl umfaßt 1-Decalin, Norbornyl, Adamant-(1- oder 2-)yl und dergleichen. Bevorzugte Ringsystems substituenten für ein Cycloalkyl sind Amidino oder Y^1Y^2N - wie sie hierin definiert sind.

[0048] "Cycloalkenyl" bedeutet ein nichtaromatisches mono- oder multicyclisches Ringsystem mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und welches mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält. Bevorzugte Ringgrößen von Ringen des Ringsystems umfassen etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Das Cycloalkenyl ist wahlweise mit einem oder mehreren "Ringsystems substituenten" substituiert, welche gleich oder verschieden sein können und so sind wie sie hierin definiert sind. Beispielhaftes monocyclisches Cycloalkenyl umfaßt Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und dergleichen. Ein beispielhaftes multicyclisches Cycloalkenyl ist Norbornenyl. Bevorzugte Ringsystems substituenten für ein Cycloalkyl sind Amidino oder Y^1Y^2N - wie sie hierin definiert sind.

[0049] "Derivat" bedeutet eine chemisch modifizierte Verbindung, bei welcher die Modifikation von einem Durchschnittschemiker als Routine angesehen wird, wie einen Ester oder ein Amid einer Säure, Schutzgruppen wie eine Benzylgruppe für einen Alkohol oder Thiol und eine tert.-Butoxycarbonylgruppe für ein Amin.

[0050] "Di-alkylamino" bedeutet eine (Alkyl)(alkyl)-aminogruppe, worin die Alkylgruppen so, wie sie hierin definiert sind, unabhängig sind.

[0051] "Diazo" bedeutet einen zweiwertigen -N=N-Rest.

[0052] "Wirksame Menge" bedeutet eine Menge einer Verbindung/Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, welche wirksam ist, um die gewünschte therapeutische Wirkung hervorzurufen.

[0053] "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom und stärker bevorzugt ist Fluor oder Chlor.

[0054] "Heteroaralkenyl" bedeutet eine Heteroaryl-alkenyl-Gruppe, worin das Heteroaryl und Alkenyl so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Bevorzugte Heteroaralkenyle enthalten einen Niederalkenylrest. Eine beispielhafte Aralkenylgruppe ist 4-Pyridylvinyl, Thienylethenyl, Pyridylethenyl, Imidazolylethenyl und Pyrazinylethenyl.

[0055] "Heteroaralkyl" bedeutet eine Heteroaryl-alkyl-Gruppe, worin das Heteroaryl und Alkyl so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Bevorzugte Heteroaralkyle enthalten einen Niederalkylrest. Beispielhafte Heteroaralkylgruppen können Thienylmethyl, Pyridylmethyl, Imidazolylmethyl und Pyrazinylmethyl, enthalten.

[0056] "Heteroaralkinyl" bedeutet eine Heteroaryl-alkinyl-Gruppe, worin das Heteroaryl und Alkinyl so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Bevorzugte Heteroaralkinyle enthalten einen Niederalkinylrest. Beispielhafte Heteroaralkinylgruppen sind Pyrid-3-ylacetylenyl und Chinolin-3-ylacetylenyl und 4-Pyridylethinyl.

[0057] "Heteroaroyl" bedeutet eine Heteroaryl-CO-Gruppe, worin die Heteroarylgruppe so ist, wie sie hierin beschrieben ist. Beispielhafte Gruppen umfassen Thiophenoyl, Nicotinoyl, Pyrrol-2-ylcarbonyl und 1- und 2-Naphthoyl und Pyridinoyl.

[0058] "Heteroaryl" bedeutet ein aromatisches, monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem mit etwa 5 bis etwa 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, worin eines oder mehrere der Kohlenstoffatome im Ringsystem ein Heteroelement ist (Heteroelemente sind), welche(s) kein Kohlenstoff ist (sind), beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Bevorzugte Ringgrößen von Ringen des Ringsystems umfassen etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Das "Heteroaryl" kann auch durch einen oder mehrere "Ringsystems substituenten" substituiert sein, welche gleich oder verschieden sein können und so sind, wie sie hierin definiert sind. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor Heteroaryl definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Ein Stickstoffatom eines Heteroaroyls kann ein basisches Stickstoffatom sein und es kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid oxydiert sein. Beispielhafte Heteroaryl- und substituierte Heteroarylgruppen umfassen Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Imidazo[1,2-a]pyridin, Imidazo[2,1-b]thiazolyl, Benzofurazanyl, Indolyl, Azaindolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Imidazolyl, Thienopyridyl, Chin-

azolinyl, Thienopyrimidyl, Pyrrolopyridyl, Imidazopyridyl, Isochinolinyl, Benzoazaindol, 1,2,4-Triazinyl und dergleichen. Bevorzugte Heteroarylgruppen umfassen Pyrazinyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl und Isothiazolyl.

[0059] "Heteroarylalkenyl" bedeutet eine Heteroaryl-alkenyl-Gruppe, worin die Heteroaryl- und die Alkenylreste so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Bevorzugte Heteroarylalkenylgruppen enthalten einen C_{2-12} -Alkenylrest. Beispielhafte Heteroarylalkenylgruppen umfassen Pyridylpentenyl, Pyridylhexenyl und Pyridylheptenyl.

[0060] "Heteroarylalkinyl" bedeutet eine Aryl-alkinyl-Gruppe, worin der Heteroaryl- und der Alkenylrest so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Bevorzugte Heteroarylalkinylgruppen enthalten einen C_{2-12} -Alkenylrest. Beispielhafte Heteroarylalkinylgruppen umfassen 3-Pyridyl-but-2-ynyl und Pyridylpropinyl.

[0061] "Heteroaryldiazo" bedeutet eine Heteroaryl-azo-Gruppe, worin die Heteroaryl- und die Azogruppen so sind, wie sie hierin beschrieben sind.

[0062] "Kondensiertes Heteroarylcycloalkenyl" bedeutet ein kondensiertes Heteroaryl und Cycloalkenyl wie hierin definiert. Bevorzugte kondensierte Heteroarylcycloalkenyle sind jene, worin das Heteroaryl hievon Phenyl ist und das Cycloalkenyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Heteroarylcycloalkenyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heteroarylanteil des kondensierten Heteroarylcycloalkenyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Heteroarylcycloalkenyl kann wahlweise durch einen oder mehrere Ringsystemsubstituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystemsubstituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom des kondensierten Heteroarylcycloalkenyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoffatom des Heteroarylanteils des kondensierten Heteroarylcycloalkenyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid oxydiert sein. Beispielhaftes kondensiertes Heteroarylcycloalkenyl umfaßt 5,6-Dihydrochinolyl, 5,6-Dihydroisochinolyl, 5,6-Dihydrochinoxalyl, 5,6-Dihydrochinaolyl, 4,5-Dihydro-1H-benzimidazolyl, 4,5-Dihydrobenzoxazolyl und dergleichen.

[0063] "Kondensiertes Heteroarylcycloalkyl" bedeutet ein kondensiertes Heteroaryl und Cycloalkyl wie hierin definiert. Bevorzugte kondensierte Heteroarylcycloalkyle sind jene, worin das Heteroaryl hievon aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht und das Cycloalkyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Heteroarylcycloalkyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heteroarylteil des kondensierten Heteroarylcycloalkyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Heteroarylcycloalkyl kann wahlweise mit einem oder mehreren Ringsystemsubstituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystemsubstituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines kondensierten Heteroarylcycloalkyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoffatom des Heteroarylanteils des kondensierten Heteroarylcycloalkyls kann wahlweise zum entsprechenden N-Oxid oxydiert sein. Beispielhaftes kondensiertes Heteroarylcycloalkyl umfaßt 5,6,7,8-Tetrahydrochinolyl, 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolyl, 5,6,7,8-Tetrahydrochinoxalyl, 5,6,7,8-Tetrahydrochinazolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazolyl, 4,5,6,7-Tetrahydrobenzoxazolyl, 1H-4-Oxa-1,5-diazanaphthalin-2-onyl, 1,3-Dihydroimidazol-[4,5]-pyridin-2-onyl und dergleichen.

[0064] "Kondensiertes Heteroarylheterocyclenyl" bedeutet ein kondensiertes Heteroaryl und Heterocyclenyl wie hierin definiert. Bevorzugte kondensierte Heteroarylheterocyclenyle sind jene, worin das Heteroaryl hievon etwa 5 bis etwa 6 Ringatome besitzt und das Heterocyclenyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Heteroarylheterocyclenyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heteroaryl- oder dem Heterocyclenylanteil des kondensierten Heteroarylheterocyclenyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Heteroarylheterocyclenyl kann wahlweise durch einen oder mehrere Ringsystemsubstituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystemsubstituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines kondensierten Heteroarylaza-heterocyclenyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heteroarylanteils des kondensierten Heteroarylheterocyclenyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid oxydiert werden. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heteroaryl- oder Heterocyclenylanteils des kondensierten Heteroarylheterocyclenyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid kondensiert sein. Beispielhaftes kondensiertes Heteroarylheterocyclenyl umfaßt 7,8-Dihydro-[1,7]naphthyridinyl, 1,2-Dihydro[2,7]naphthyridinyl, 6,7-Dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-Dihydro-1,5-naphthyridinyl, 1,2-dihy-

dro-1,6-naphthyridinyl, 1,2-Dihydro-1,7-naphthyridinyl, 1,2-Dihydro-1,8-naphthyridinyl, 1,2-Dihydro-2,6-naphthyridinyl und dergleichen.

[0065] "Kondensiertes Heteroarylheterocyclyl" bedeutet ein kondensiertes Heteroaryl und Heterocyclyl wie es hierin definiert ist. Bevorzugte kondensierte Heteroarylheterocyclyle sind jene, worin das Heteroaryl hievon aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht und das Heterocyclyl aus etwa 5 bis etwa 6 Ringatomen besteht. Ein kondensiertes Heteroarylheterocyclyl als Variable kann durch jedes beliebige Atom seines Ringsystems gebunden sein, welches dazu befähigt ist. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heteroaryl- oder Heterocyclylanteil des kondensierten Heteroarylheterocyclyls definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das kondensierte Heteroarylheterocyclyl kann wahlweise mit einem oder mehreren Ringsystems substituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystems substituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines kondensierten Heteroarylheterocyclyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heteroarylanteils des kondensierten Heteroarylheterocyclyls kann wahlweise auch zum entsprechenden N-Oxid oxydiert sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heteroaryl- oder Heterocyclylanteils des kondensierten Heteroarylheterocyclyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxydiert sein. Beispielhaftes kondensiertes Heteroarylheterocyclyl umfaßt 2,3-Dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]chinolin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[b][1,7]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydrobenz[b][1,6]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-Tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-Tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-Tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-Tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl, 5,6,7,8-Tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[2,7]naphthyridyl, 2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-Dihydro-2H-1-oxa-[4,6]diazanaphthalenyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 6,7-Dihydro[5,8]diazanaphthalenyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[1,5]naphthyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[1,6]naphthyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[1,8]naphthyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro[2,6]naphthyridinyl und dergleichen.

[0066] "Heterocyclenyl" bedeutet ein nichtaromatisches monocyclisches oder multicyclisches Kohlenwasserstoffringssystem mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, worin eines oder mehrere der Kohlenstoffatome im Ringsystem ein Heteroelement ist (Heteroelemente sind), welches kein Kohlenstoff ist (sind), beispielsweise Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome und welches mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung oder Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung enthält. Bevorzugte Ringgrößen der Ringe des Ringsystems umfassen etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor dem Heterocyclenyl definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das Heterocyclenyl kann wahlweise mit einem oder mehreren Ringsystems substituenten substituiert sein, wobei der "Ringsystems substituent" so ist, wie er hierin definiert ist. Das Stickstoffatom eines Heterocyclenyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heterocyclenyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxydiert sein. Beispielhafte monocyclische Heterocyclenylgruppen umfassen 1,2,3,4-Tetrahydrodihydropyridine, 1,2-Dihydropyridyl, 1,4-Dihydropyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin, 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2-Pyrrolinyl, 3-Pyrrolinyl, 2-Imidazolyl, 2-Pyrazolyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl und dergleichen. Bevorzugte Heterocyclenylgruppensubstituenten umfassen Amidino, Halogen, Hydroxy, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl oder Y¹Y²N- wie hierin definiert.

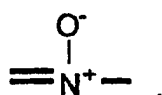
[0067] "Heterocyclyl" bedeutet ein nichtaromatisches gesättigtes monocyclisches oder multicyclisches Ringssystem mit etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen, worin eines oder mehrere der Kohlenstoffatome im Ringsystem ein Heteroelement ist (sind), welche(s) kein Kohlenstoff ist (sind), beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel. Bevorzugte Ringgrößen der Ringe des Ringsystems umfassen etwa 5 bis etwa 6 Ringatome. Die Bezeichnung Aza, Oxa oder Thia als Präfix vor Heterocyclyl definiert, daß mindestens ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringatom vorhanden ist. Das Heterocyclyl kann wahlweise durch einen oder mehrere "Ringsystems substituenten" substituiert sein, welche gleich oder verschieden sein können und welche so sind, wie sie hierin definiert sind. Das Stickstoffatom eines Heterocyclyls kann ein basisches Stickstoffatom sein. Das Stickstoff- oder Schwefelatom des Heterocyclyls kann auch wahlweise zum entsprechenden N-Oxid, S-Oxid oder S,S-Dioxid oxydiert werden. Beispielhafte monocyclische Heterocyclylringe umfassen Piperidyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranyl und dergleichen. Bevorzugte Heterocyclylgruppensubstituenten umfassen Amidino, Halogen, Hydroxy, Alkoxycarbonylalkyl, Carboxyalkyl oder Y¹Y²N- wie hierin definiert.

[0068] "Hydrat" bedeutet ein Solvat, worin das Lösungsmittelmolekül (die Lösungsmittelmoleküle) H₂O ist (sind).

[0069] "Hydroxyalkyl" bedeutet eine HO-Alkyl-Gruppe, worin Alkyl so ist wie es hierin definiert ist. Bevorzugte Hydroxyalkyle enthalten Niederalkyl. Beispielhafte Hydroxyalkylgruppen umfassen Hydroxymethyl und 2-Hydroxyethyl.

[0070] "Modulieren" bezeichnet die Fähigkeit einer Verbindung entweder direkt (durch Binden an den Rezeptor als Ligand) oder indirekt (als Precursor für einen Liganden oder ein induzierendes Mittel, welches die Produktion eines Liganden aus einem Precursor fördert) die Expression eines Gens (von Genen) zu induzieren, welches (welche) unter Hormonsteuerung sind, oder die Expression des Gens (der Gene), welches (welche) unter eiunterdrücken.

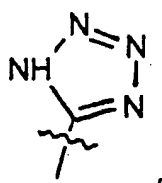
[0071] "N-Oxid" bedeutet einen Rest der folgenden Struktur



[0072] "Patient" umfaßt sowohl Menschen als auch andere Säugetiere.

[0073] "Pharmazeutisch annehmbares Kation" bedeutet jene Basenadditionssalze, welche im Rahmen einer vernünftigen medizinischen Beurteilung für die Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Menschen und niedereren Tieren ohne übermäßige Toxizität, Reizung, allergische Reaktion und dergleichen geeignet sind und welche mit einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis im Einklang stehen. Pharmazeutisch annehmbare Kationen sind in der Technik gut bekannt. Beispielsweise beschreibt S. M. Berge, et al. pharmazeutisch annehmbare Salze im Detail im J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: S. 1–19. Beispielhafte pharmazeutisch annehmbare Kationen umfassen Alkali- oder Erdalkalimetallkationen, wie Natrium, Lithium, Kalium, Calcium, Magnesium und dergleichen sowie nichttoxische Ammonium-, quaternäre Ammonium-, und Aminkationen, einschließlich, ohne darauf beschränkt zu sein, Ammonium, Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin, Ethylamin und dergleichen.

[0074] "Wahlweise substituiertes Tetrazolyl" bedeutet eine Gruppe der Formel



worin das Stickstoffatom hievon durch Alkyl, Carboxyalkyl oder Carbalkoxyalkyl substituiert sein kann.

[0075] "Ringsystems substituenten" bedeutet Substituenten, welche an aromatische oder nichtaromatische Ringsysteme gebunden sind, einschließlich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Heteroaralkyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Alkoxy, Aryloxy, Aralkoxy, Acyl, Aroyl, Halogen, Nitro, Cyano, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Arylsulfinyl, Heteroarylsulfinyl, Alkylthio, Arylthio, Heteroarylthio, Aralkylthio, Heteroaralkylthio, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Heterocyclyl, Heterocyclenyl, Aryldiazo, Heteroaryldiazo, Amidino, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-Alkyl-, Y¹Y²NCO- oder Y¹Y²NSO₂-, worin Y¹ und Y² unabhängig Wasserstoff, wahlweise substituiertes Alkyl, wahlweise substituiertes Aryl, wahlweise substituiertes Aralkyl oder wahlweise substituiertes Heteroaralkyl sind oder wenn der Substituent Y¹Y²N-, Y¹Y²N-Alkyl- ist, einer der Reste Y¹ und Y² Acyl oder Aroyl sein kann, wie es hierin definiert ist, und der andere Rest von Y¹ und Y² so ist, wie er zuvor definiert ist, oder wenn der Substituent Y¹Y²NCO- oder Y¹Y²NSO₂ ist, Y¹ und Y² auch mit dem N-Atom, durch welches Y¹ und Y² gebunden sind, zusammengekommen werden können, um ein 4- bis 7-gliedriges Heterocyclyl oder Heterocyclenyl auszubilden. Wenn ein Ringsystem gesättigt oder teilweise gesättigt ist, umfassen die "Ringsystems substituenten" ferner Methylen (H₂C=), Oxo (O=), Thioxo (S=). Ringsystems substituenten, welche ein basisches Stickstoffatom umfassen, umfassen wahlweise substituiertes Amidino, wahlweise substituiertes Amino und wahlweise substituierte Amingruppen. Bevorzugte Ringsystems substituenten umfassen Halogen, Alkoxy, Y¹Y²N-Alkyl-, Y¹Y²NCO- und Oxo (O=).

[0076] "Y¹Y²N-" bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Aminogruppe, worin Y¹ und Y² so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Beispielhafte Gruppen umfassen Amino (H₂N-), Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidin, Piperidin, Benzylamino oder Phenethylamino.

[0077] "Y¹Y²NCO-" bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Carbamoylgruppe, worin Y¹ und Y² so

sind, wie sie hierin beschrieben sind. Beispielhafte Gruppen sind Carbamoyl ($\text{H}_2\text{NCO}-$) und Dimethylaminocarbamoyl ($\text{Me}_2\text{NCO}-$).

[0078] " $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2-$ " bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Sulfamoylgruppe, worin Y^1 und Y^2 so sind, wie sie hierin beschrieben sind. Beispielhafte Gruppen sind Aminosulfamoyl (H_2NSO_2-) und Dimethylaminosulfamoyl (Me_2NSO_2-).

[0079] In einer spezifischen Ausführungsform bedeutet die Bezeichnung "etwa" oder "ungefähr" innerhalb 20%, vorzugsweise innerhalb 10% und stärker bevorzugt innerhalb 5% eines gegebenen Wertes oder Bereiches.

Bevorzugte Ausführungsformen

[0080] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines Krankheitszustands bei einem Patienten, welcher mit einem schädlichen Ausmaß an Faktor Xa-Aktivität verbunden ist, umfassend das Verabreichen einer pharmazeutisch wirksamen Menge der Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon an den genannten Patienten.

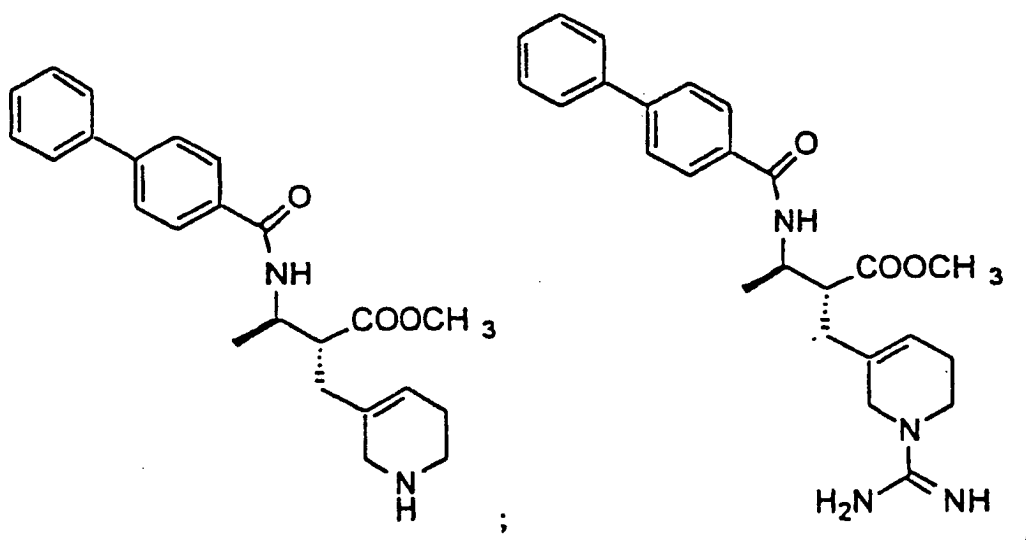
[0081] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, worin R^8 und R^9 gemeinsam $=\text{NR}^{11}$ darstellen; R^{10} und R^{11} unabhängig Wasserstoff, $\text{HO}-$ oder $\text{R}^{12}\text{O}_2\text{C}-$ und R^{12} sind.

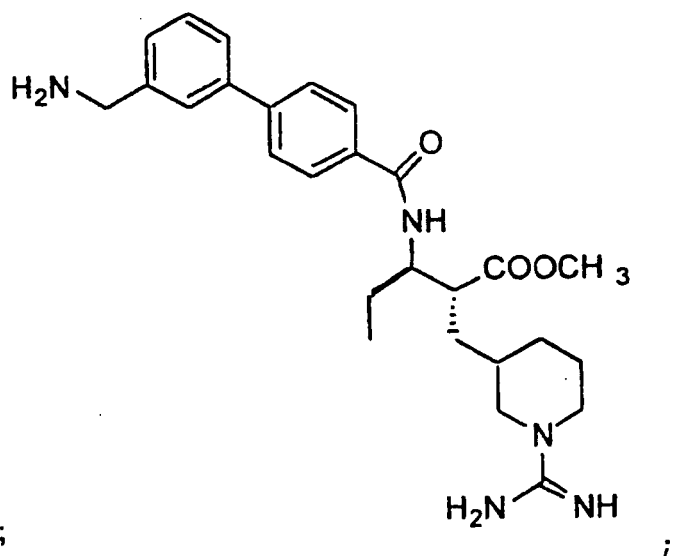
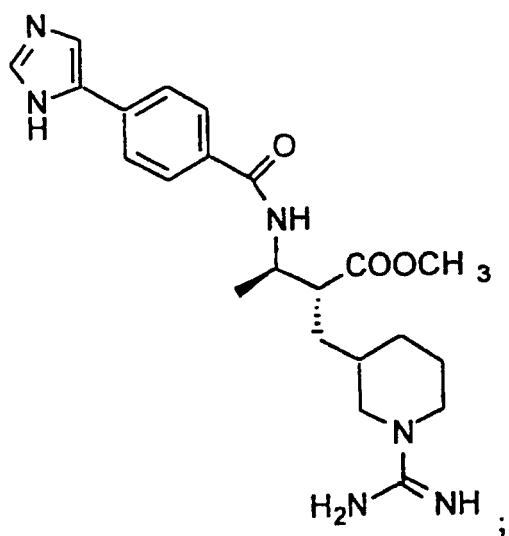
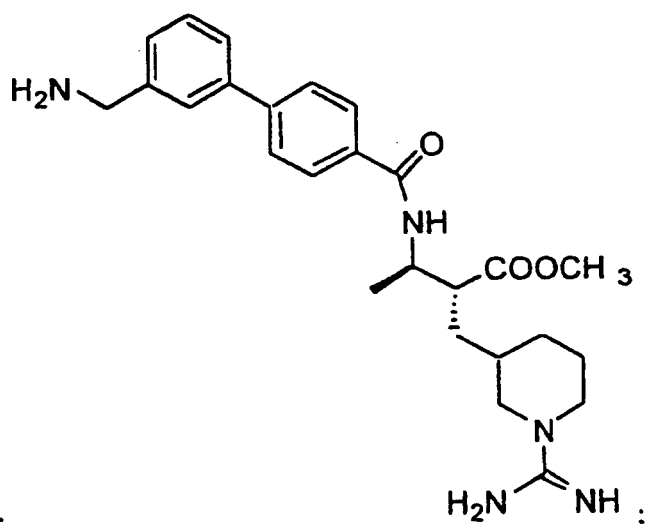
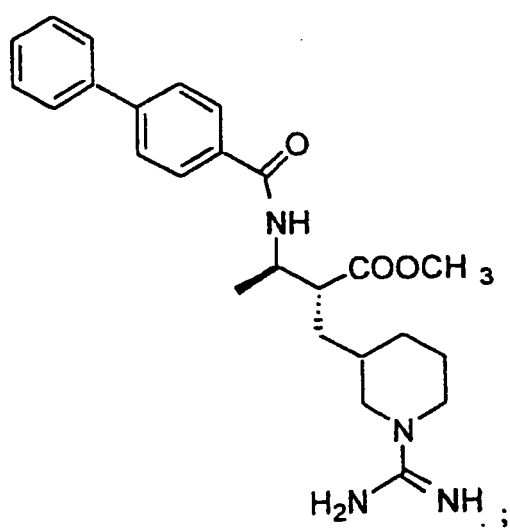
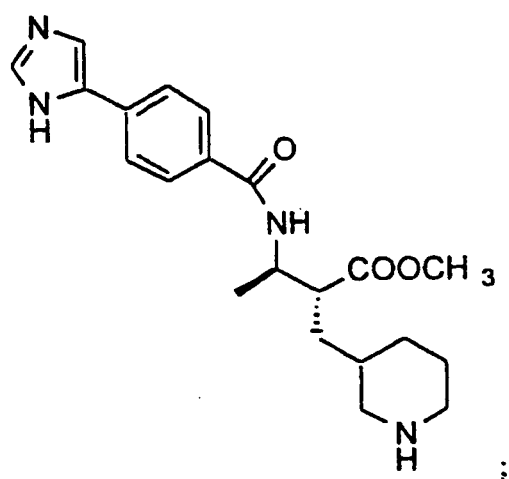
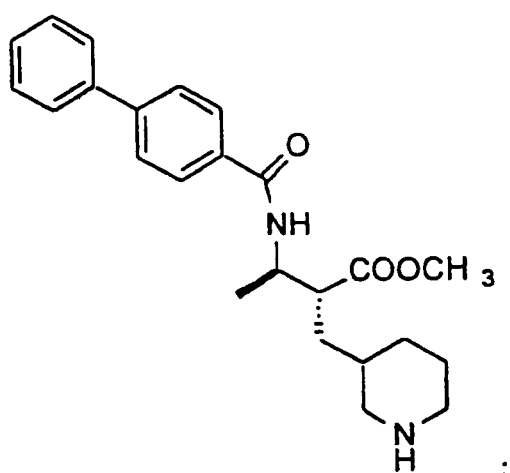
[0082] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, worin R^8 und R^9 Wasserstoff darstellen.

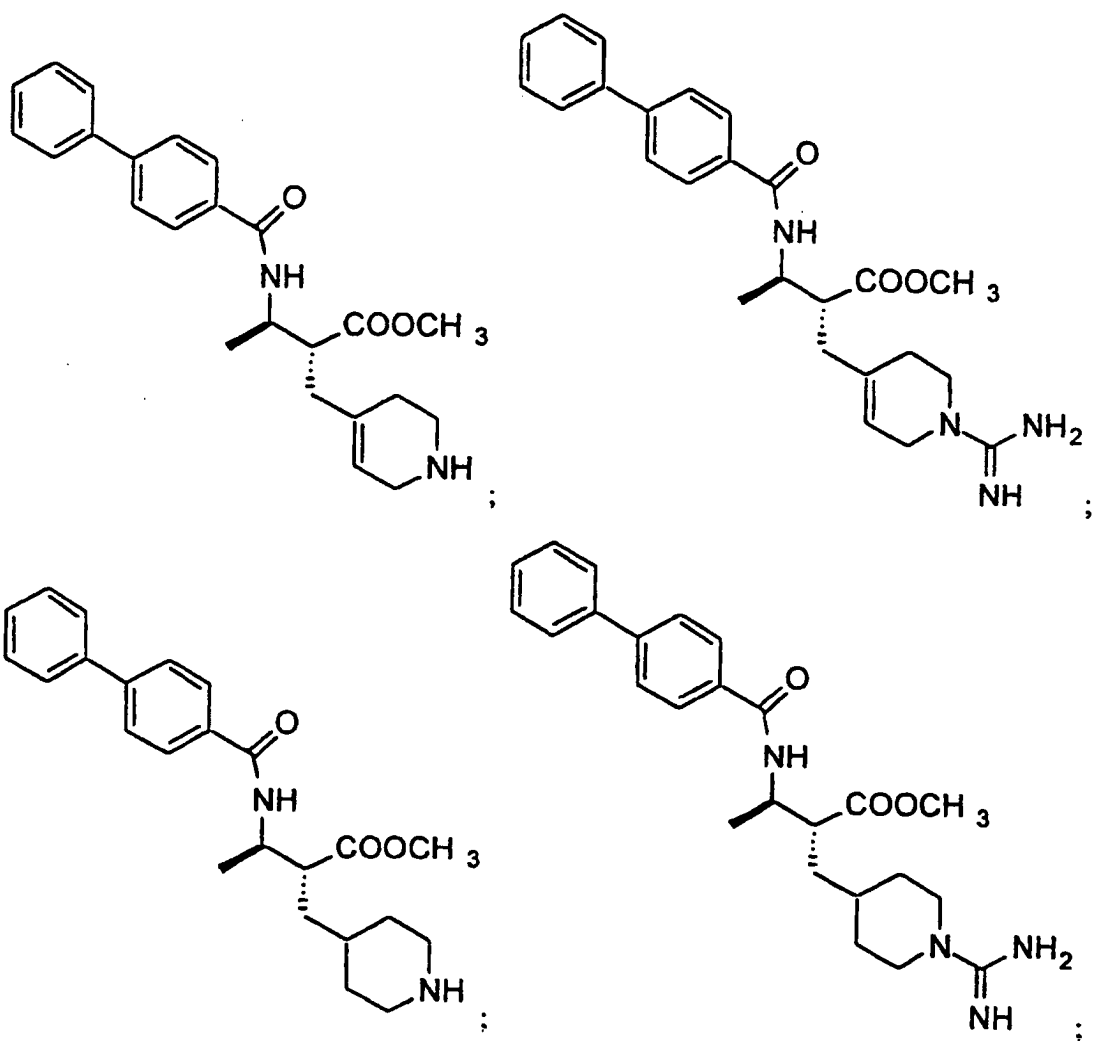
[0083] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, worin Z^3 durch eine Amidinogruppe in der Meta- oder Para-Stellung des Ringsystems von Z^3 relativ zur Stellung der Bindung von Z^3 an den Rest des Moleküls, substituiert ist.

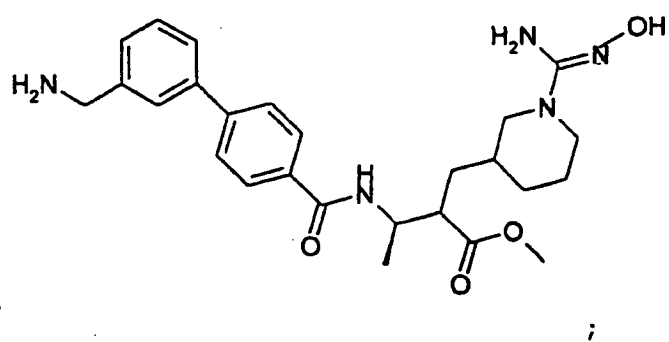
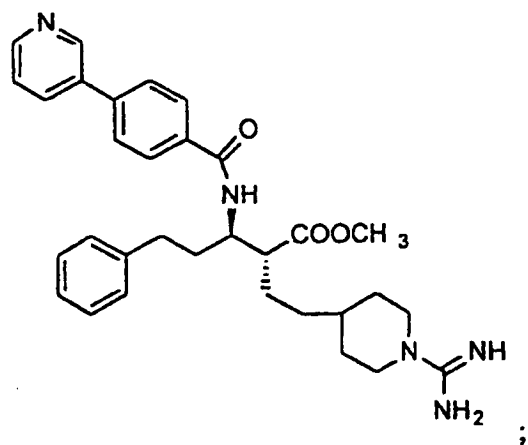
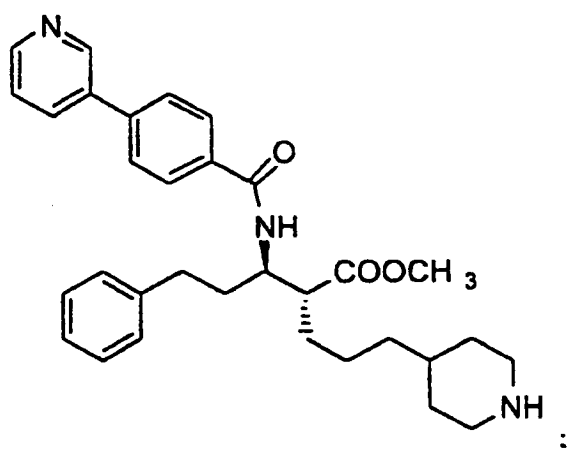
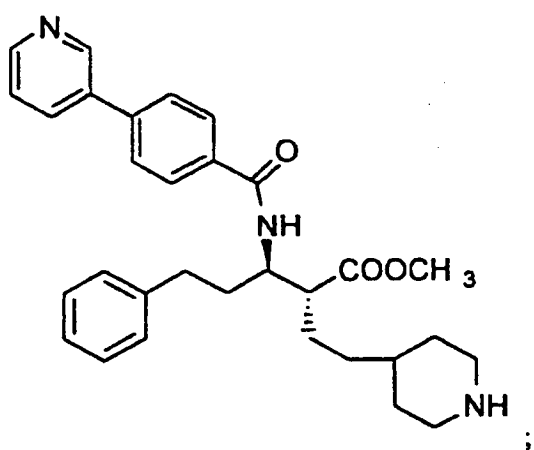
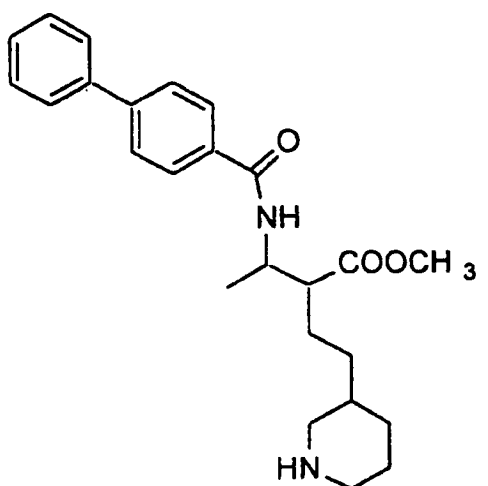
[0084] Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, worin n 1 beträgt.

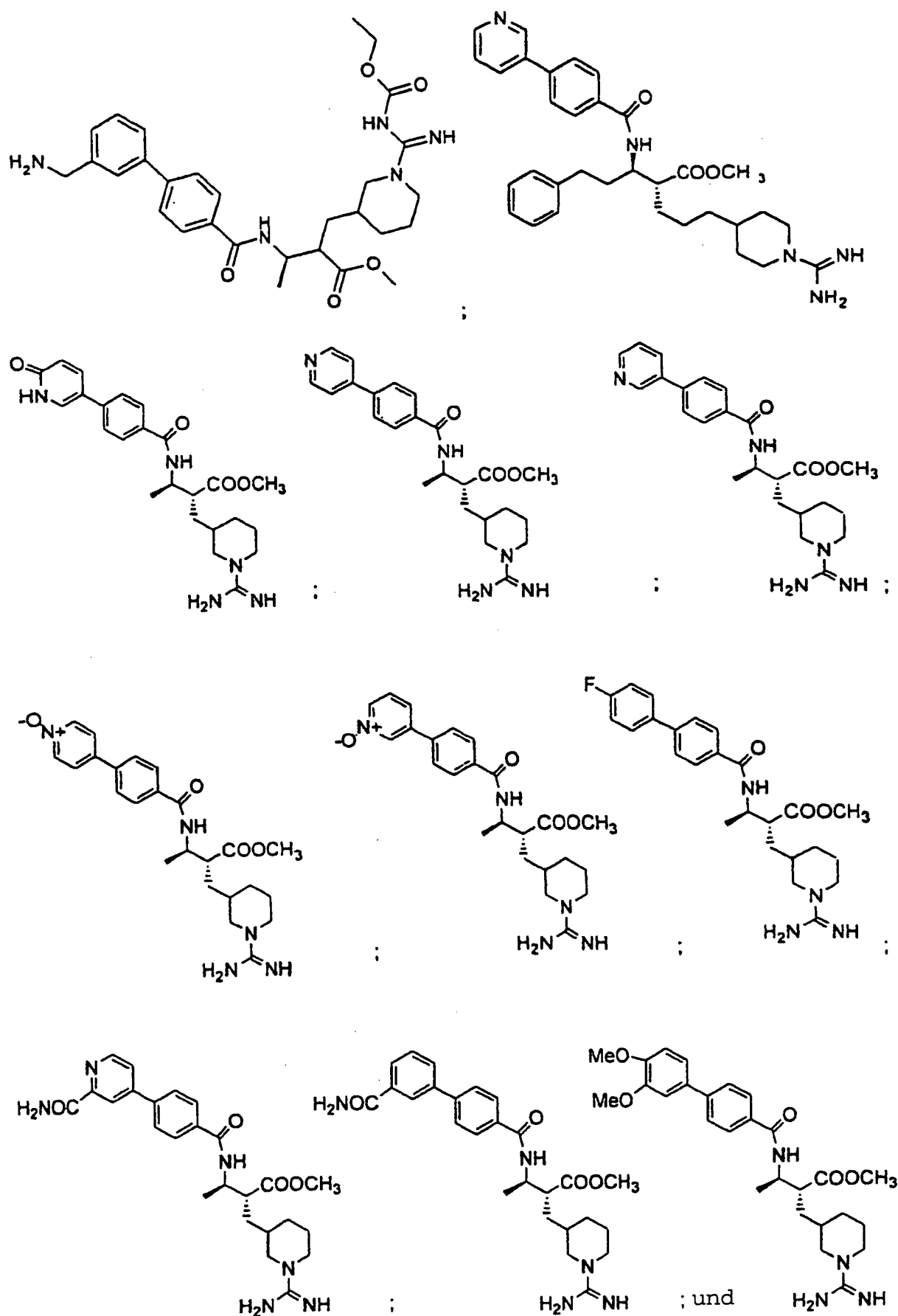
[0085] Spezies gemäß der Erfindung sind unter den folgenden ausgewählt:



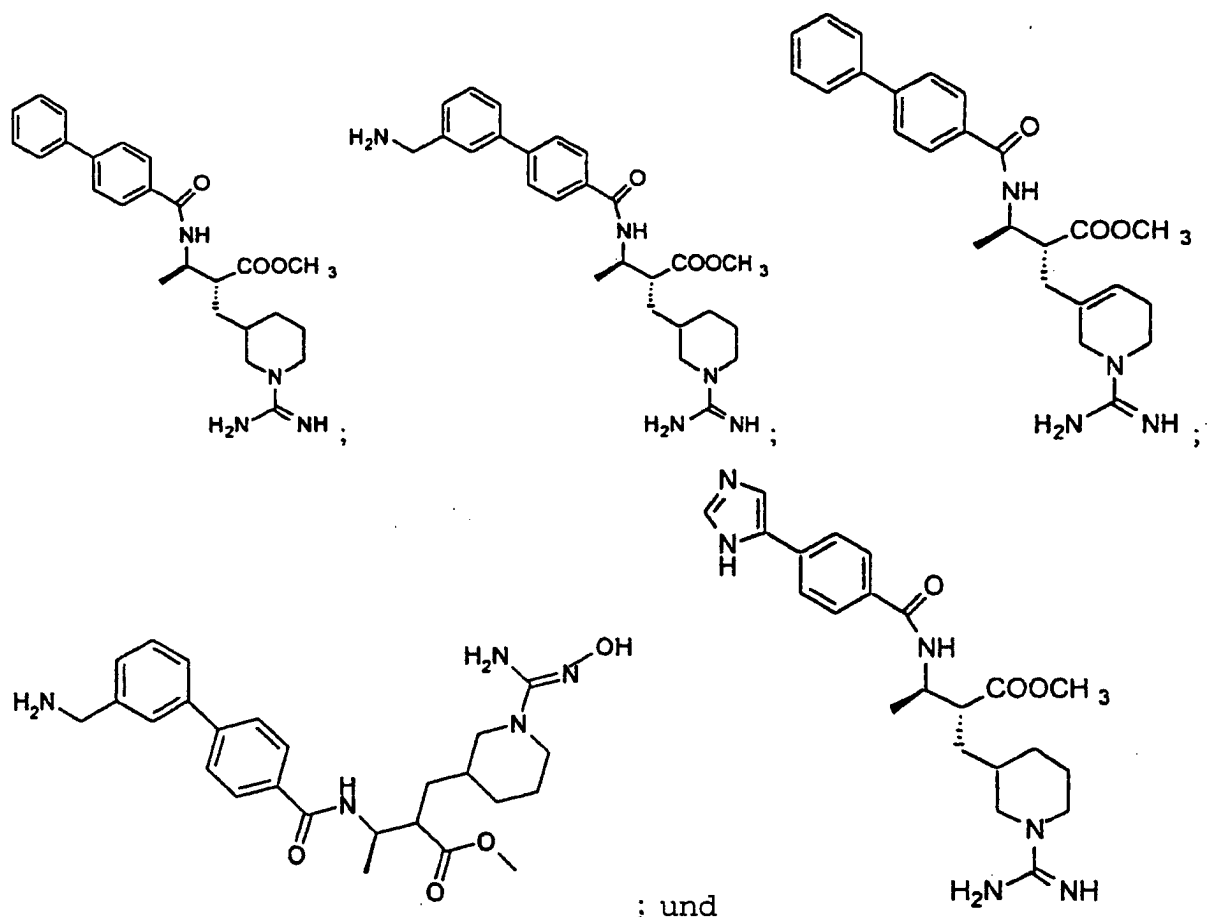








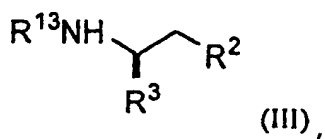
[0086] Bevorzugte Spezies sind unter den folgenden ausgewählt:



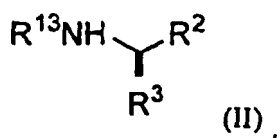
[0087] Diese Erfindung umfaßt auch alle Kombinationen der bevorzugten Aspekte der Erfindung, die hierin angeführt sind.

[0088] Die Verbindungen der Formel I können durch die Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren hergestellt werden, worunter Verfahren verstanden werden, welche bislang verwendet oder in der Literatur beschrieben sind, oder durch Verfahren gemäß dieser Erfindung.

[0089] Die Verbindungen der Formel (III)

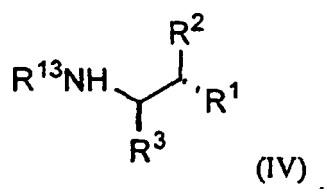


worin R^2 und R^3 hierin vorstehend definiert sind und R^{13} eine geeignete Aminschutzgruppe ist, können durch Umwandlung der entsprechenden Amin-geschützten α -Aminverbindung der Formel (II)



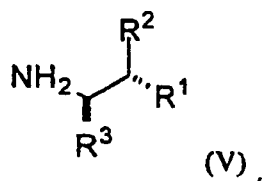
worin R^3 und R^{13} wie hierin vorstehend definiert sind, R^2 für COOR^5 steht und R^5 Wasserstoff ist, durch ein Verfahren hergestellt werden, welches als die Arndt-Eistert-Synthese bekannt ist (siehe J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. Ausg., Wiley Intersciences: Meier et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, S. 32–43, 1975). Beispielsweise durch Umwandlung von R^2 in das Acylhalogenid und anschließendes Umsetzen desselben mit Diazomethan oder dergleichen in einem geeigneten Lösungsmittel, um das Diazoketonderivat auszubilden. Die Behandlung des Diazoketonderivats mit Wasser (oder Alkohol) und Silberoxid oder dergleichen liefert die Verbindung der Formel (III).

[0090] Die Verbindung der Formel (IV)



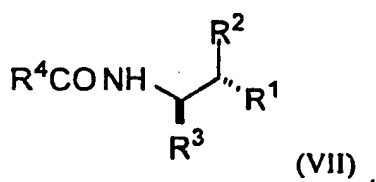
worin R^1 , R^3 und R^{13} wie hierin vorstehend definiert sind, R^2 für CO_2R^5 steht, worin R^5 Niederalkyl ist, können durch Alkylieren der Verbindung (III) an der α -Stellung durch Deprotonieren an der α -Stellung mit einer geeigneten Base, gefolgt vom Alkylieren mit einem geeigneten Alkylhalogenid $\text{R}_1\text{-X}$, worin R^1 so ist, wie es hierin vorstehend definiert ist, hergestellt werden.

[0091] Die Verbindung der Formel (V)



wie sie hierin vorstehend definiert sind, kann durch selektives Entfernen der Aminoschutzgruppe R^{13} der Verbindung der Formel (IV) synthetisiert werden, unter Verwendung bekannter Verfahren zur Abspaltung von Aminoschutzgruppen. Beispielsweise kann, wenn R^{13} eine Säure-labile Aminoschutzgruppe ist (z. B. tert.-Butoxycarbonyl (BOC)) die Aminoschutzgruppe durch Behandlung mit Säure entfernt werden.

[0092] Die Amidverbindung der Formel (VII)

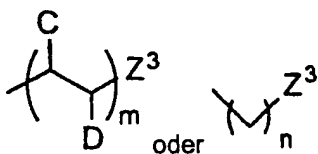


worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 so sind, wie sie hierin vorstehend definiert sind, kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VI)



, worin R^4 wie hierin vorstehend definiert ist, unter Standardpeptidkupplungsverfahren wie einer Behandlung mit einem Carbodiimid, beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid oder 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat, in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran und bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur synthetisiert werden.

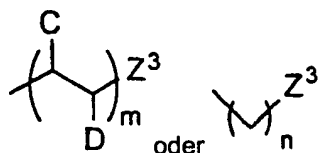
[0093] Die Verbindung der Formel (VII), worin R^2 , R^3 und R^4 wie hierin vorstehend definiert sind; R^1 eine Gruppe der Formel



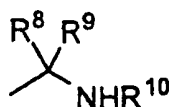
ist und Z^3 substituiertes Aryl, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkenyl, wahlweise substituiertes Heteroaryl, wahlweise substituiertes Heterocyclyl, wahlweise substituiertes Heterocyclenyl, substituiertes kondensiertes Arylcycloalkyl, substituiertes kondensiertes Arylcycloalkenyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylcycloalkyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylcycloalkenyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylheterocyclyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylheterocyclenyl. ist, worin mindestens einer der Ringsystems substituenten mindestens ein ungeschütztes Stickstoffatom enthält oder ein ungeschütztes Stickstoffatom in das Ringsystem des Heteroaryl-, Heterocyclyl- oder Heterocyclenylrestes einverleibt ist, kann durch selektives Entfernen der Aminoschutzgruppe aus einer Verbindung der For-

mel (VII), worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie hierin vorstehend definiert sind und worin mindestens einer der Ringsystemsubstituenten von Z^3 mindestens ein Amin-geschütztes Stickstoffatom enthält oder ein Amin-geschütztes Stickstoffatom in dem Ringsystem des Heteroaryl-, Heterocyclyl- oder Heterocyclenylrestes einverleibt ist, unter Verwendung bekannter Verfahren zur Schutzgruppenabspaltung von Aminogruppen synthetisiert werden. Beispielsweise kann, wenn die Aminoschutzgruppe eine gegenüber Hydrierung labile Aminoschutzgruppe ist, die Aminoschutzgruppe durch Hydrierung entfernt werden. Eine bevorzugte gegenüber Hydrierung labile Aminoschutzgruppe ist Benzyloxycarbonyl (CBZ).

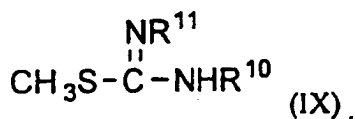
[0094] Die Verbindung der Formel (VIII), worin R^2 , R^3 und R^4 wie hierin vorstehend definiert sind; R^1 eine Gruppe der Formel



ist und Z^3 substituiertes Azaheteroaryl, substituiertes Azaheterocyclyl, substituiertes Azaheterocyclenyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylcycloalkyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylcycloalkenyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylheterocyclyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylheterocyclenyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylazaheterocyclyl, substituiertes kondensiertes Azaheteroarylazaheterocyclenyl ist, worin mindestens ein Stickstoffatom, welches im Ringsystem einverleibt ist, durch



substituiert ist, worin R^8 , $R^9 = NR^{11}$ darstellen und R^{10} und R^{11} wie hierin vorstehend definiert sind, kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VII), worin Z^3 substituiertes Aryl, substituiertes Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkenyl, wahlweise substituiertes Heteroaryl, wahlweise substituiertes Heterocyclyl, wahlweise substituiertes Heterocyclenyl, substituiertes kondensiertes Arylcycloalkyl, substituiertes kondensiertes Arylcycloalkenyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylcycloalkyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylcycloalkenyl, wahlweise substituiertes Heteroarylheterocyclyl, wahlweise substituiertes kondensiertes Heteroarylheterocyclenyl ist, worin mindestens eines der Ringsystemstickstoffatome ein basisches Stickstoffatom ist, mit einer Verbindung der Formel (IX)



worin R^{10} und R^{11} wie hierin vorstehend definiert sind, in Gegenwart von Quecksilberchlorid, einer Aminbase und einem geeigneten Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa 0°C bis etwa Raumtemperatur synthetisiert werden.

[0095] In den beschriebenen Reaktionen kann es erforderlich sein, reaktive funktionelle Gruppen, beispielsweise Hydroxy-, Amino-, Thio- oder Carboxygruppen zu schützen, wenn diese im Endprodukt erwünscht sind, um deren unerwünschte Teilnahme in den Reaktionen zu vermeiden. Herkömmliche Schutzgruppen können gemäß der Standardpraxis verwendet werden, siehe beispielsweise T. W. Green und P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[0096] Es wird den Fachleuten klar sein, daß bestimmte Verbindungen der Formel I Isomerie, beispielsweise geometrische Isomerie, z. B. E- oder Z-Isomerie und optische Isomerie, z. B. R- oder S-Konfigurationen zeigen können. Geometrische Isomere umfassen die cis- und trans-Formen von Verbindungen der Erfindung, welche Alkenylreste enthalten. Einzelne geometrische Isomere und Stereoisomere innerhalb der Formel I und deren Gemische liegen im Rahmen der Erfindung.

[0097] Derartige Isomere können aus ihren Gemischen durch Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren, beispielsweise chromatographischer Verfahren und Umkristallisationsverfahren abgetrennt werden oder sie können aus den geeigneten Isomeren ihrer Zwischenverbindungen, beispielsweise durch die Anwendung oder die Adaptierung von hierin beschriebenen Verfahren getrennt hergestellt werden.

[0098] Eine Verbindung der Formel I, welche eine Heteroarylgruppe mit einem oder mehreren Stickstoffringatomen umfaßt, vorzugsweise Imin (=N-), kann in die entsprechende Verbindung, worin eines oder mehrere Stickstoffringatome des Heteroarylrestes zu einem N-Oxid oxydiert sind, vorzugsweise durch Umsetzen mit einer Persäure, beispielsweise Peressigsäure in Essigsäure oder m-Chlorperoxybenzoesäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan bei einer Temperatur von etwa Raumtemperatur bis zum Rückfluß, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur übergeführt werden.

[0099] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in der Form der freien Base oder Säure oder in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon nützlich. Alle Formen liegen im Rahmen der Erfindung.

[0100] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem basischen Rest substituiert ist, werden Säureadditionssalze ausgebildet und diese sind einfach eine zweckmäßigere Form für die Verwendung; und in der Praxis führt die Verwendung der Salzform inhärent zur Verwendung der freien Basenform. Die Säuren, welche zur Herstellung der Säureadditionssalze verwendet werden können, umfassen vorzugsweise jene, welche, wenn sie mit der freien Base kombiniert werden, pharmazeutisch annehmbare Salze ausbilden, d. s. Salze, deren Anionen für den Patienten in den pharmazeutischen Dosierungen des Salzes nicht toxisch sind, sodaß die vorteilhaften inhibierenden Wirkungen gegenüber dem Faktor Xa, welche inhärent in der freien Base gegeben sind, durch die den Anionen zuschreibbaren Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt werden. Obwohl pharmazeutisch annehmbare Salze der genannten basischen Verbindungen bevorzugt sind, sind alle Säureadditionssalze als Quellen der freien Basenform nützlich, sogar wenn das einzelne Salz per se nur als Zwischenprodukt wünschenswert ist, beispielsweise wenn das Salz nur für Reinigungs- und Identifizierungszwecke ausgebildet wird oder wenn es als Zwischenverbindung zur Herstellung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes durch Ionenaustauschverfahren verwendet wird. Pharmazeutisch annehmbare Salze im Rahmen der Erfindung sind jene, welche aus dem folgenden Säuren abgeleitet sind: Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Sulfaminsäure und organischen Säuren, wie Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Quininsäure und dergleichen. Die entsprechenden Säureadditionssalze umfassen die folgenden: Hydrohalogenide, z. B. Hydrochlorid und Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Nitrat, Sulfamat, Acetat, Citrat, Lactat, Tartarat, Malonat, Oxalat, Salicylat, Propionat, Succinat, Fumarat, Maleat, Methylen-bis-B-hydroxynaphthoate, Gentisate, Mesylate, Isethionate und Di-p-toluoyltartratmethansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Cyclohexylsulfamat bzw. Quinat.

[0101] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung werden Säureadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung durch Reaktion der freien Base mit der geeigneten Säure durch Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren hergestellt. Beispielsweise werden die Säureadditionssalze von Verbindungen dieser Erfindung entweder durch Lösen der freien Base in wäßriger oder wäßrigalkoholischer Lösung oder in anderen geeigneten Lösungsmitteln, welche die geeignete Säure enthalten, und Isolieren des Salzes durch Verdampfen der Lösung, oder durch Umsetzen der freien Base und der Säure in einem organischen Lösungsmittel, in welchem Fall sich das Salz direkt abtrennt, oder durch Konzentrierung der Lösung erhalten werden kann, hergestellt.

[0102] Die Säureadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung können aus den Salzen durch Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren regeneriert werden. Beispielsweise können die Stammverbindungen der Erfindung aus ihren Säureadditionssalzen durch Behandlung mit Alkali, z. B. wäßriger Natriumbicarbonatlösung oder wäßriger Ammoniaklösung regeneriert werden.

[0103] Wenn die Verbindung der Erfindung mit einem sauren Rest substituiert ist, können Basenadditionssalze ausgebildet werden und diese sind einfach eine zweckmäßigere Form der Anwendung; und in der Praxis führt die Verwendung der Salzform inhärent zur Verwendung der freien Säureform. Die Basen, welche zur Herstellung der Basenadditionssalze verwendet werden können, umfassen vorzugsweise jene, welche, wenn sie mit der freien Säure kombiniert werden, pharmazeutisch annehmbare Salze ausbilden, d. h. Salze, deren Kationen für den tierischen Organismus in den pharmazeutischen Dosen des Salzes nicht toxisch sind, sodaß die vorteilhaften inhibierenden Wirkungen auf den Faktor Xa, welche der freien Säure innewohnen, durch die den Kationen zuschreibbaren Nebenwirkungen nicht beeinträchtigt werden. Pharmazeutisch annehmbare Salze, einschließlich beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallsalze im Rahmen der Erfindung sind jene, welche aus den folgenden Basen abgeleitet sind: Natriumhydrid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Aluminiumhydroxid, Lithiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Zinkhydroxid, Ammoniak, Ethylendiamin, N-Methyl-glucamin, Lysin, Arginin, Ornithin, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Diethanolamin, Procain, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Piperazin, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Tetramethylammo-

niumhydroxid und dergleichen.

[0104] Metallsalze von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch Inkontaktbringen eines Hydrids, eines Hydroxids, eines Carbonats oder einer ähnlichen reaktiven Verbindung des ausgewählten Metalls in einem wäßrigem oder organischen Lösungsmittel mit der freien Säureform der Verbindung erhalten werden. Das angewandte wäßrige Lösungsmittel kann Wasser sein oder es kann ein Gemisch aus Wasser mit einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, einem Keton, wie Aceton, einem aliphatischen Ether, wie Tetrahydrofuran oder einem Ester, wie Ethylacetat sein. Derartige Reaktionen werden üblicherweise bei Umgebungstemperatur durchgeführt, aber sie können gewünschtenfalls unter Erhitzen erfolgen.

[0105] Aminsalze von Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch Inkontaktbringen eines Amins in einem wäßrigen oder organischen Lösungsmittel mit der freien Säureform der Verbindung erhalten werden. Geeignete wäßrige Lösungsmittel umfassen Wasser und Gemische von Wasser mit Alkoholen wie Methanol oder Ethanol, Ethern wie Tetrahydrofuran, Nitrilen wie Acetonitril oder Ketonen wie Aceton. Aminosäuresalze können in ähnlicher Weise hergestellt werden.

[0106] Die Basenadditionssalze der Verbindungen dieser Erfindung können aus den Salzen durch die Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren regeneriert werden. Beispielsweise können die Stammverbindungen der Erfindung aus ihren Basenadditionssalzen durch Behandlung mit einer Säure, z. B. Chlorwasserstoffsäure regeneriert werden.

[0107] Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen auch quaternäre Niederalkylammoniumsalze. Die quaternären Salze werden durch die erschöpfende Alkylierung von basischen Stickstoffatomen in Verbindungen einschließlich nichtaromatischen und aromatischen basischen Stickstoffatomen gemäß der Erfindung hergestellt, d. h. durch Alkylieren des ungebundenen Elektronenpaares der Stickstoffreste mit einem Alkylierungsmittel wie Methylhalogenid, insbesondere Methyljodid oder Dimethylsulfat. Die Quaternierung führt dazu, daß der Stickstoffrest positiv geladen wird und ein damit verbundenes negatives Gegenion aufweist.

[0108] Wie es für die Fachleute klar sein wird, bilden einige der Verbindungen dieser Erfindung keine stabilen Salze aus. Säureadditionssalze werden jedoch wahrscheinlicher von Verbindungen dieser Erfindung ausgebildet, welche eine Stickstoffenthaltende Heteroarylgruppe aufweisen und/oder wenn die Verbindungen eine Aminogruppe als Substituent enthalten. Bevorzugte Säureadditionssalze der Verbindungen der Erfindung sind jene, worin keine Säure-labile Gruppe vorhanden ist.

[0109] Ebenso wie sie selbst als wirksame Verbindungen nützlich sind, sind die Salze von Verbindungen der Erfindung auch für die Zwecke der Reinigung der Verbindungen nützlich, beispielsweise durch Ausnutzung der Löslichkeitsunterschiede zwischen den Salzen und den Stammverbindungen, Nebenprodukten und/oder Ausgangsmaterialien durch Verfahren, welche den Fachleuten gut bekannt sind.

[0110] Die Ausgangsmaterialien und Zwischenverbindungen werden durch die Anwendung oder Adaptierung bekannter Verfahren hergestellt, beispielsweise von Verfahren wie sie in den Referenzbeispielen beschrieben sind, oder ihren offensichtlichen chemischen Äquivalenten oder durch Verfahren gemäß dieser Erfindung.

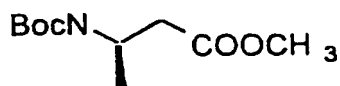
[0111] Die vorliegende Erfindung wird ferner durch die folgenden illustrativen Beispiele veranschaulicht, welche die Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen veranschaulichen, sie wird aber dadurch nicht eingeschränkt.

[0112] In den kernmagnetischen Resonanzspektren (NMR) werden die chemischen Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan ausgedrückt. Die Abkürzungen besitzen die folgende Bedeutung: s = Singlett; d = Dublett; t = Triplett; m = Multiplett; dd = Dublett von Dubletten; ddd = Dublett von Dubletten von Dubletten; dt = Dublett von Triplets, b = breit.

EXPERIMENTELLER TEIL

[0113] "Aufarbeitung" im experimentellen Teil bedeutet Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einengen im Vakuum.

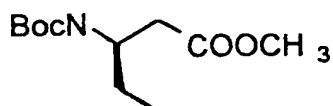
Zwischenbeispiel 1
N-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0114] Zu einer Lösung von N-α-Boc-D-Alanin (38 mMol) in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran wird N-Methylmorpholin (38 mMol) in einem Teil zugesetzt, gefolgt von Isobutylchlorformiat (38 mMol) in ähnlicher Weise, bei -20°C. Das Reaktionsgemisch wird während 10 Minuten bei -20°C gerührt und in eine zuvor ausgebildete etherische Lösung von Diazomethan (ungefähr 70 mMol) bei 0°C filtriert. Die entstehende Lösung wird bei 0°C während 20 Minuten stehen gelassen. Überschüssiges Diazomethan wird durch tropfenweise Zugabe von Eisessigsäure zersetzt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt.

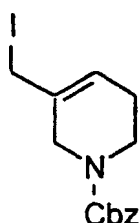
[0115] Das erhaltene Öl wird in 150 ml trockenem Methanol gelöst. Eine Lösung von Silberbenzoat (8 mMol) in 17 ml Triethylamin wird langsam unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt. Das erhaltene schwarze Reaktionsgemisch wird während 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Methanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in 700 ml Ethylacetat aufgenommen. Das Gemisch wird durch Celit filtriert und nacheinander mit gesättigtem Natriumbicarbonat (3 × 150 ml), Wasser (1 × 150 ml), 1 N Kaliumbisulfat (3 × 150 ml) und Salzwasser (1 × 150 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und durch Flashchromatographie gereinigt (3 : 1 Hexane : Ethylacetat).

Zwischenbeispiel 2
N-tert.-Butoxycarbonylamino-3-(R)-ethyl-β-alaninmethylester



[0116] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 2 wird in gleicher Weise wie die Verbindung von Zwischenbeispiel 1 hergestellt, wobei 2-(R)-Amino-buttersäure anstelle von N-α-Boc-D-Alanin verwendet wird.

Zwischenbeispiel 3
N-Benzyloxycarbonyl-3-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



(A) Zu einer Lösung von 3-Pyridylcarbinol (100 mMol) in 30 ml Ethanol wird Benzylbromid (110 mMol) über einen Zugabetrichter bei Raumtemperatur zugetropft. Das Rühren wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Acetonitril (100 ml) aufgenommen und mit Hexanen (3 × 100 ml) gewaschen. Die Acetonitrilschicht wird im Vakuum eingeeengt und unter Vakuum getrocknet, um N-Benzyl-3-pyridylcarbinolbromid zu liefern.

(B) Zu diesem Material (54 mMol) in 250 ml Ethanol wird Natriumborhydrid (161 mMol) portionsweise bei 0°C während 10 Minuten zugesetzt. Das Rühren wird während 90 Minuten bei 0°C fortgesetzt. Der Ethanol wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid (600 ml) und gesättigter Natriumbicarbonatlösung (150 ml) verteilt. Die organische Schicht wird ferner mit gesättigtem Natriumbicarbonat (3 × 100 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet und durch präparative Chromatographie unter Verwendung von 1 : 1 Ethylacetat : Hexanen gereinigt, um N-Benzyl-3-hydroxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu ergeben. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,40–7,25 (m, 5H), 5,67 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,54 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,22–2,12 (m, 2H).

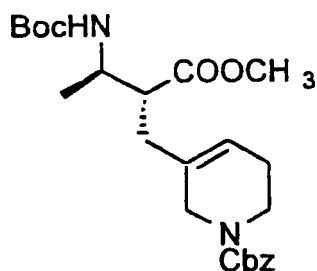
(C) Zu einer Lösung dieses Materials (27 mMol) in 100 ml Methylenechlorid wird Triethylamin (51 mMol) in einer Portion bei 0°C, gefolgt von Essigsäureanhydrid (51 mMol), welches über einen Zugabetrichter bei 0°C zugetropft wird, zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und während zusätzlicher 2 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird unter Vakuum getrocknet.

(D) Dieses Material wird in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Protonenschwamm (2,5 mMol) wird in einer einzelnen Portion zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt. Benzylchlorformiat (53 mMol) wird über einen Zugabetrichter zugetropft und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Rühren wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 100 ml), Wasser und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um N-Benzoyloxycarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu liefern. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40–7,25 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,54 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,23–2,13 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

(E) Zu einer Lösung des Acetats (20 mMol) in 75 ml Methanol wird Natriummethoxid (20 mMol) portionsweise bei 0°C zugesetzt. Das Rühren wird während 30 Minuten bei 0°C fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (10 ml) verdünnt und der Methanol wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 × 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird aufgearbeitet, um den Alkohol zu liefern. Zu einer Lösung dieses Alkohols in 100 ml Tetrahydrofuran wird Triphenylphosphin (22 mMol) in einer einzelnen Portion bei 0°C zugesetzt, gefolgt von Kohlenstofftetrabromid (22 mMol) in ähnlicher Weise. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur während 16 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch eine Silicagelsäule unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel filtriert. Das so erhaltene Bromid wird in 200 ml Aceton gemeinsam mit Natriumiodid (30 mMol) gelöst und das Reaktionsgemisch wird während 90 Minuten am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Aceton im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in Ethylacetat (300 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet und das N-Benzoyloxycarbonyl-3-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin wird ohne weitere Reinigung verwendet. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40–7,25 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,53 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,13–1,98 (m, 2H).

Zwischenbeispiel 4

N-tert.-Butoxycarbonylamino-2-(R)-((N-benzoyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester

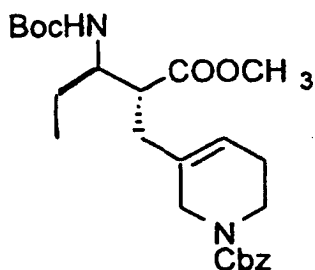


[0117] Eine Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 1 (11 mMol) in 70 ml trockenem Tetrahydrofuran wird auf –78°C abgekühlt und eine Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid in Tetrahydrofuran (33 mMol) wird über eine Spritze mit solch einer Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Temperatur nicht über –60°C stieg. Das Reaktionsgemisch wird während 40 Minuten auf –25°C erwärmt und abermals auf –78°C abgekühlt. Eine Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 3 (27 mMol) in 20 ml Tetrahydrofuran wird über eine Spritze mit solch einer Geschwindigkeit zugesetzt, daß die Temperatur nicht über –60°C stieg. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt.

[0118] 125 ml gesättigtes Natriumbicarbonat wird zugesetzt und das Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt. Das verbleibende Material wird zwischen 500 ml Ethylacetat und 150 ml gesättigtem Natriumbicarbonat verteilt. Die organische Phase wird ferner mit gesättigtem Natriumbicarbonat (2 × 100 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 40 ml 4 : 1 Hexanen : Ethylacetat digeriert. Das feste Material wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat, welches das gewünschte Produkt enthält, wird im Vakuum eingeeengt.

Zwischenbeispiel 5

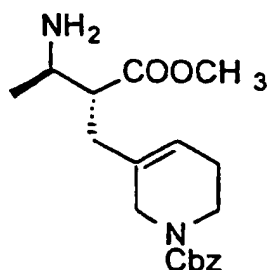
N-tert.-Butoxycarbonylamino-2-(R)-((N-Benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl)-3-(R)-ethyl-β-alaninmethylester



[0119] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 5 wird auf die gleiche Weise wie die Verbindung von Zwischenbeispiel 4 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 2 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 1 verwendet wird.

Zwischenbeispiel 6

2-(R)((N-Benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester

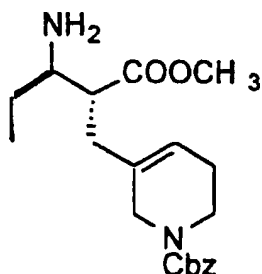


[0120] Zu einer Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 4 (5 mMol) in 60 ml Methylenchlorid werden 20 ml Trifluoressigsäure bei 0°C zugetropft. Die erhaltene Lösung wird während 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Reversphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 30% auf 70% Acetonitril in Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure gereinigt.

[0121] Das Acetonitril wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Material wird zwischen gesättigtem Natriumbicarbonat und Ethylacetat verteilt. Die wäßrige Schicht wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

Zwischenbeispiel 7

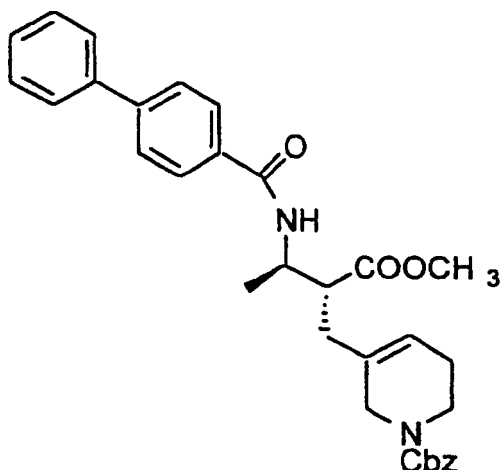
2-(R)-((N-Benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-ethyl-β-alaninmethylester



[0122] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 7 wird auf die gleiche Weise wie die Verbindung von Zwischenbeispiel 6 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 5 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 4 verwendet wird.

Zwischenbeispiel 8

N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester

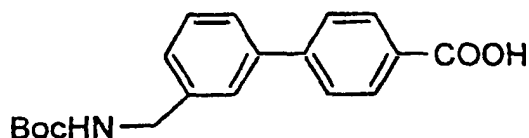


[0123] Zu einer Lösung von 4-Phenyl-benzoesäure (2 mMol) in 10 ml DMF wird Diisopropylethylamin (2 mMol) in einer einzigen Portion bei Raumtemperatur zugesetzt, gefolgt von 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat (2 mMol) in ähnlicher Weise. Das Reaktionsgemisch wird während 2 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und eine Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 6 (2 mMol) in 15 ml Dimethylformamid wird in einer Einzelportion zugesetzt. Das Rühren wird über Nacht bei Raumtemperatur fortgesetzt.

[0124] Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Ethylacetat verdünnt und nacheinander mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 75 ml), Wasser, gesättigtem Natriumbicarbonat (3 × 75 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Phase wird aufgearbeitet.

Zwischenbeispiel 9

4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoesäure



(A) Zu einer Lösung von 11,8 ml n-Butyllithium in Hexanen (19 mMol) in 13 ml Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 1-Brom-3-cyano-benzol (19 mMol) in 2 ml Tetrahydrofuran über eine Spritze bei -78°C zuge tropft. Das Rühren wird während 1 Stunde bei -78°C fortgesetzt. Eine Lösung von Zinkchlorid (19 mMol) in 38 ml Tetrahydrofuran wird während 2 Minuten bei -78°C zugesetzt. Die erhaltene Lösung wird während 40 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen gelassen.

(B) Zu einer Lösung von Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (1 mMol) in 11 ml Tetrahydrofuran wird Diisobutylaluminumhydrid (1 mMol) als Lösung in Hexanen bei Raumtemperatur, gefolgt von Methyliodobenzoat (16 mMol) in einer Einzelportion bei Raumtemperatur zugesetzt.

[0125] Die Lösung (A) wird zur Lösung (B) zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht Rühren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Diethylether verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 75 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um Methyl-4-(3-cyanophenyl)-benzoat zu liefern.

[0126] Ammoniakgas wird während 5 Minuten in eine Suspension des Nitrils (24 mMol) in 200 ml Methanol einge leitet. Zu der erhaltenen Lösung wird Rhodium auf Aluminiumoxid (5 g) zugesetzt und die Suspension wird unter einem Wasserstoffüberdruck während 36 Minuten geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert und der Methanol wird im Vakuum entfernt, um ein Öl zu liefern, welches mit Ether digeriert und filtriert wird.

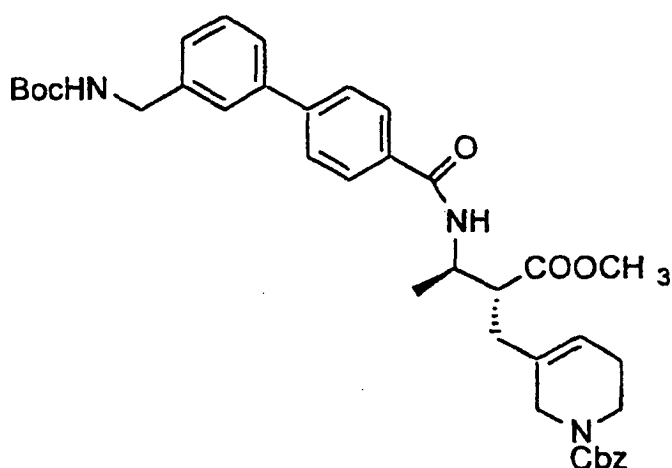
[0127] Eine Lösung von Amin (15,4 mMol), Triethylamin (17 mMol), Di-tert.-butyldicarbonat (15,4 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (1,5 mMol) in 60 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Die Lösung wird mit 800 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3×150 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet und durch Flashchromatographie gereinigt (3 : 2 Hexane : Ethylacetat).

[0128] Zu einer Suspension dieses Materials (1,6 mMol) in 10 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran werden 10 ml 2 N Natriumhydroxid bei Raumtemperatur zugetropft. Die entstehende Lösung wird bei Raumtemperatur während 2 Stunden Rühren gelassen. Die organischen Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit 20 ml Wasser verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 gebracht. Das feste Material wird abfiltriert und unter Vakuum getrocknet, um 4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester zu ergeben.

Zwischenbeispiel 10

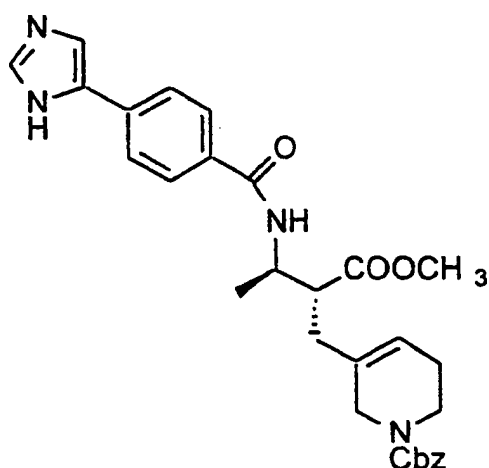
N-4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester



[0129] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 10 wird auf idente Weise zur Verbindung von Zwischenbeispiel 8 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 9 anstelle von 4-Phenylbenzoesäure verwendet wird.

Zwischenbeispiel 11

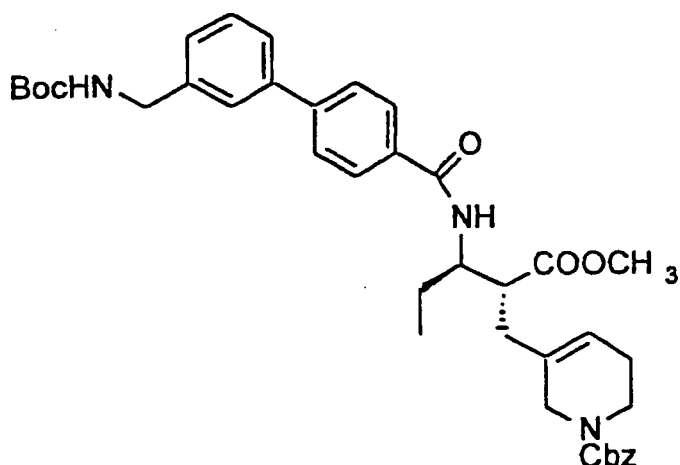
4-(5-Imidazolyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester



[0130] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 11 wird auf idente Weise zur Verbindung von Zwischenbeispiel 8 hergestellt, wobei die Verbindung von 4-(5-Imidazolyl)-benzoesäure anstelle von 4-Phenyl-benzoesäure verwendet wird.

Zwischenbeispiel 12

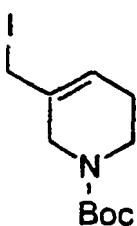
N-4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-benzyloxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-ethyl-β-alaninmethylester



[0131] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 12 wird auf idente Weise zur Verbindung von Zwischenbeispiel 10 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 7 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 6 verwendet wird.

Zwischenbeispiel 13

N-tert.-Butoxycarbonyl-3-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



[0132] Zu einer Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 3(C) in 200 ml Methylenchlorid wird Protonenschwamm (2,5 mMol) in einer Einzelportion bei 0°C zugesetzt. 1-Chlorethylchloroformiat (53 mMol) wird über einen Zugabetrichter zugetropft und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Rühren wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 100 ml), Wasser und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um N-2-Chlorethoxycarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu liefern.

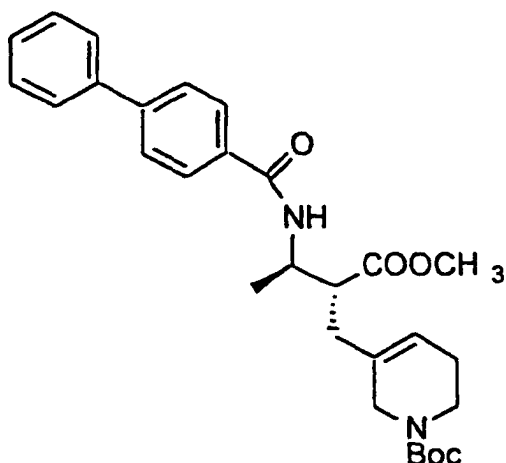
[0133] Dieses Material wird in 150 ml Methanol gelöst und während einer Stunde zum Rückfluß erhitzt, um nach der Entfernung von Lösungsmitteln im Vakuum 3-Acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu liefern.

[0134] Eine Lösung dieses Materials (15,4 mMol), Triethylamin (17 mMol), Di-tert-Butyldicarbonat (15,4 mMol) und 4-Dimethylaminopyridin (1,5 mMol) in 60 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 800 ml Ethylacetat verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 150 ml) und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet und durch Flashchromatographie (3 : 2 Hexane : Ethylacetat) gereinigt, um N-tert.-Butoxycarbonyl-3-acetoxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin zu liefern.

[0135] Dieses Material wird unter Verwendung der im Beispiel 3(E) beschriebenen Verfahren in N-tert.-Butoxycarbonyl-3-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin übergeführt.

Zwischenbeispiel 14

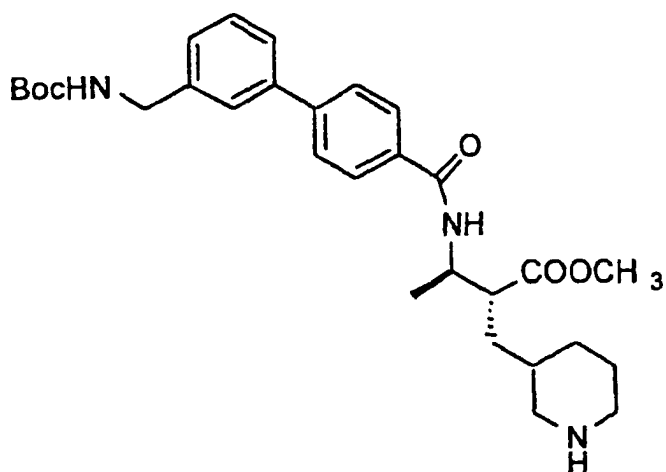
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-((N-tert.-butoxycarbonyl)-3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester



[0136] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 14 wird auf eine Weise hergestellt, welche im wesentlichen der Verbindung von Zwischenbeispiel 8 ähnlich ist, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 13 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 3 in der Sequenz verwendet wird.

Zwischenbeispiel 15

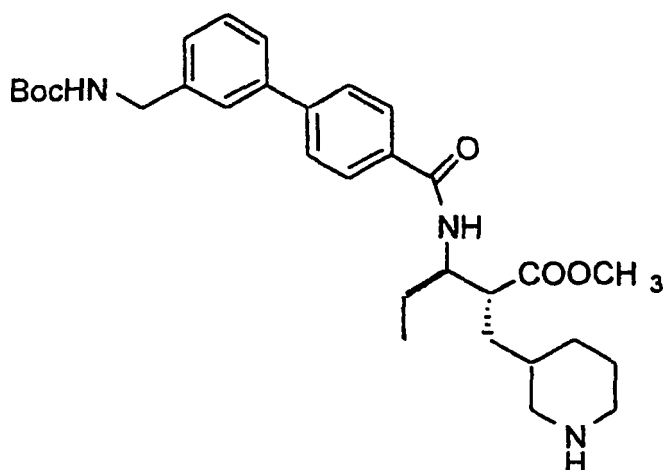
N-4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester



[0137] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 15 wird auf identische Weise zur Verbindung von Beispiel 3 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 10 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 8 verwendet wird.

Zwischenbeispiel 16

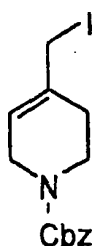
N-4-((3-N-(tert.-Butoxycarbonyl)-aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinyloethyl)-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester



[0138] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 16 wird auf idente Weise zur Verbindung von Beispiel 3 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 12 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 8 verwendet wird.

Zwischenbeispiel 17

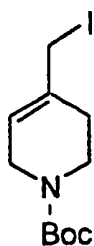
N-Benzyloxycarbonyl-4-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



[0139] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 17 wird auf idente Weise zur Verbindung von Zwischenbeispiel 3 ausgehend von 4-Pyridylcarbinol hergestellt.

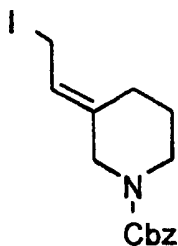
Zwischenbeispiel 18

N-tert.-Butoxycarbonyl-4-iodomethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin



[0140] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 17 wird auf idente Weise zur Verbindung von Zwischenbeispiel 13 ausgehend von 4-Pyridylcarbinol hergestellt.

Zwischenbeispiel 19



[0141] Zu einer Lösung von 3-Piperidon (12 mMol) in 200 ml Methylenchlorid wird Triethylamin (18 mMol) in einer Einzelportion bei Raumtemperatur zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt. Benzylchlorformiat (12 mMol) wird über einen Zugabetrichter zugetropft und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Das Rühren wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit 1 N Chlorwasserstoffsäure (3 × 100 ml), Wasser und Salzwasser gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um N-Benzyloxycarbonyl-3-piperidon zu liefern.

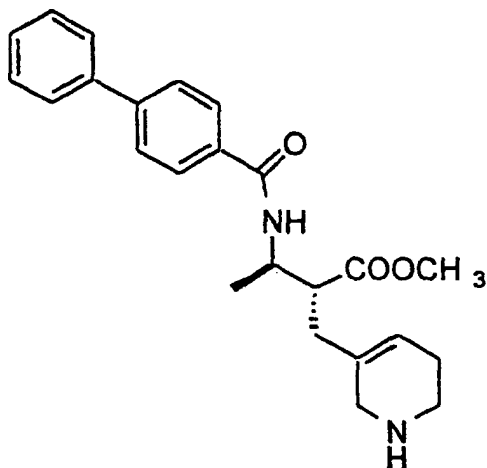
[0142] Eine Lösung dieses Materials (12 mMol) und Methyltriphenylphosphoranylideneacetat (12 mMol) in Toluol wird während 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Toluol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird einer Flashchromatographie (1 : 9 Ethylacetat : Hexane) unterworfen, um Methyl-(N-benzyloxycarbonyl)-3-piperidinyldenacetat zu liefern.

[0143] Zu einer Lösung des Methylesters (3 mMol) in 30 ml Tetrahydrofuran wird Diisobutylaluminumhydrid (6 mMol) als 1M Lösung in Tetrahydrofuran über eine Spritze bei -20°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C erwärmt und während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf -78°C abgekühlt und der Überschuß an Diisobutylaluminumhydrid wird durch tropfenweise Zugabe von Methanol gequenchet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen und mit einer gesättigten Lösung von Natriumtartrat (3 × 100 ml) und Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um (N-Benzyloxycarbonyl)-3-piperidinyldenethanol zu liefern.

[0144] Zu einer Lösung dieses Alkohols in 100 ml Tetrahydrofuran wird Triphenylphosphin (3 mMol) in einer Einzelportion bei 0°C, gefolgt von Kohlenstofftetrabromid (3 mMol) in ähnlicher Weise zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und bei Raumtemperatur während 16 Stunden gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch eine Silicagelsäule filtriert, wobei Methylenchlorid als Eluierungsmittel verwendet wird. Das so erhaltene Bromid wird in 200 ml Aceton gemeinsam mit Natriumiodid (30 mMol) gelöst und das Reaktionsgemisch wird während 90 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Aceton im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in Ethylacetat (300 ml) aufgenommen und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet und das 2-((N-Benzyloxycarbonyl)-3-piperidinylden)-1-iodo-ethan wird ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 1

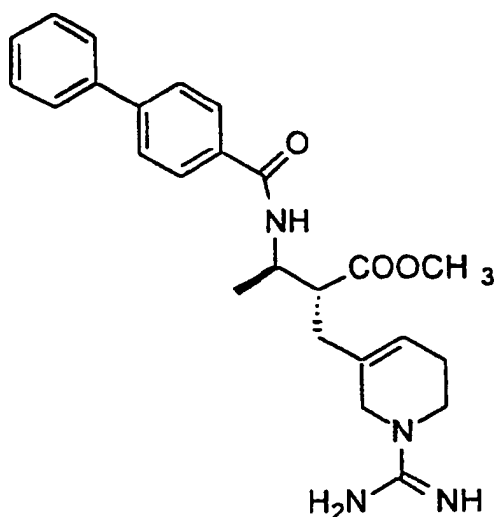
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-(3-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0145] Zu einer Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 14 (5 mMol) in 60 ml Methylenchlorid werden 20 ml Trifluoressigsäure bei 0°C zugetropft. Die entstehende Lösung wird während 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Reversphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 10% auf 60% Acetonitril in Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure, gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,6 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 5,7 (s, 1H), 4,5–4,6 (m, 1H), 3,6–3,7 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,5–3,6 (m, 2H), 3,2–3,3 (m, 2H), 2,8–2,9 (m, 1H), 2,3–2,6 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 Hz). MS (FAB) ($M + H$) $^+$ 394.

Beispiel 2

N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-(3-(N-aminoiminomethyl)-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl- β -alaninmethylester

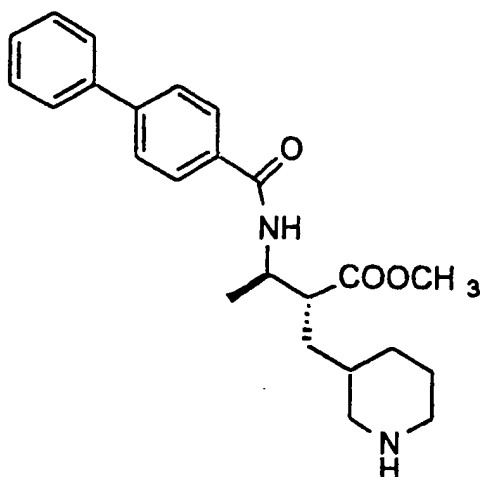


[0146] Teil 1: zu einer Lösung der Verbindung von Beispiel 1 (0,3 mMol) in 2 ml Methylenchlorid wird Triethylamin (1,2 mMol) in einer Einzelportion bei 0°C zugesetzt. (N-Boc-amino-N-Boc-imino-methyl)-methylthioether (0,33 mMol) wird portionsweise bei 0°C zugesetzt, gefolgt von Quecksilber(II)chlorid (0,33 mMol) in ähnlicher Weise. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und während 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat wird mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt und mit 5% Chlorwasserstoffsäure (1 × 10 ml) und Salzwasser (1 × 25 ml) gewaschen. Die organische Phase wird aufgearbeitet.

[0147] Teil 2: Zu einer Lösung dieses Materials in 6 ml Methylenchlorid werden 2 ml Trifluoressigsäure bei 0°C zugetropft. Die erhaltene Lösung wird während 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Reversphasen-HPLC unter Verwendung eines Gradienten von 10% auf 60% Acetonitril in Wasser, enthaltend 0,1% Trifluoressigsäure, gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,2 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 5,6 (s, 1H), 4,5–4,6 (m, 1H), 3,8–3,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5–3,7 (m, 1H), 3,2–3,3 (m, 2H), 2,9–3,0 (m, 1H), 2,2–2,6 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 Hz). MS (FAB) ($M + H$) $^+$ 432.

Beispiel 3

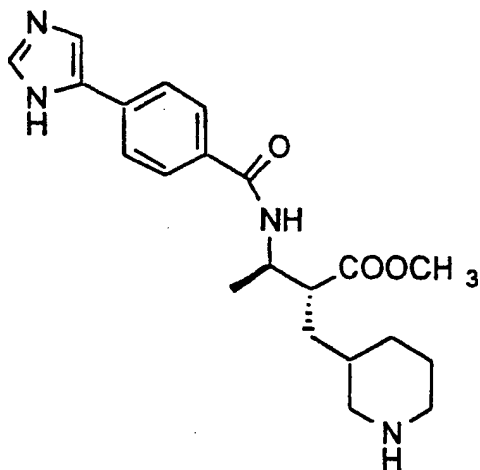
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0148] Zu einer Lösung der Verbindung von Zwischenbeispiel 8 (5 mMol) in 100 ml Methanol und 10 ml Essigsäure wird 10% Palladium auf Kohle (50 Gew.-%) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserstoffüberdruck (45 psi) während 16 Stunden geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird durch Celit filtriert und das Filtrat wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen und mit gesättigtem Natriumbicarbonat (3 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird aufgearbeitet, um N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester zu liefern. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,2 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,8 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 4,5–4,6 (m, 1H), 3,8–3,9 (m, 2H), 3,9 (s, 1,5H), 3,7 (s, 1,5H), 3,2–3,3 (m, 2H), 2,7–3,0 (m, 3H), 1,8–2,0 (m, 2H), 1,5–1,8 (m, 7H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 1,0–1,2 (m, 1H). MS (FAB) (M + H)⁺ 396.

Beispiel 4

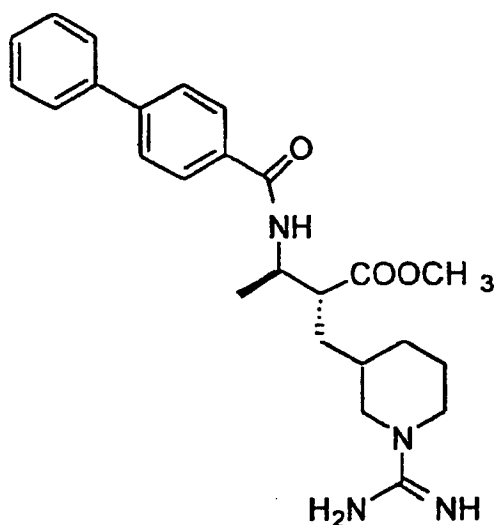
4-(5-Imidazolyl)-benzoyl-2-(R)-3-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0149] Die Verbindung von Beispiel 4 wird auf eine Weise hergestellt, welche zu jener der Verbindung von Beispiel 3 ident ist, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 11 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 8 verwendet wird.

Beispiel 5

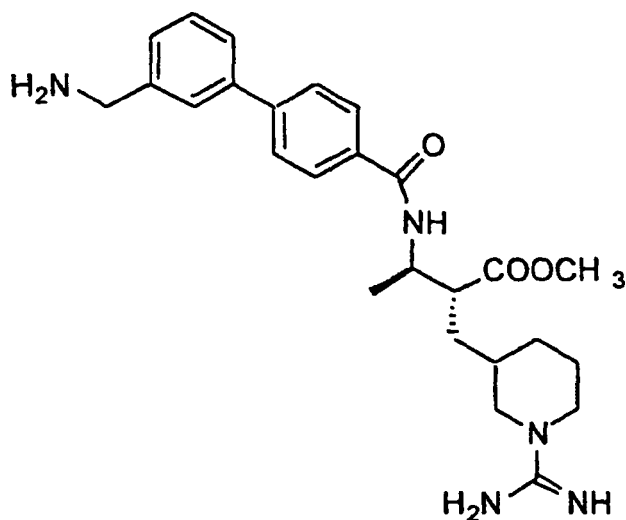
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-(N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0150] Die Verbindung von Beispiel 5 wird auf eine Weise hergestellt, welche zu jener der Verbindung von Beispiel 2 ident ist, wobei die Verbindung von Beispiel 3 anstelle der Verbindung von Beispiel 1 verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,3 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,8 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 4,5–4,6 (m, 1H), 3,7–3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 1,5H), 3,6 (s, 1,5H), 2,8–3,1 (m, 3H), 1,4–2,0 (m, 8H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3 Hz). MS (FAB) (M + H)⁺ 434.

Beispiel 6

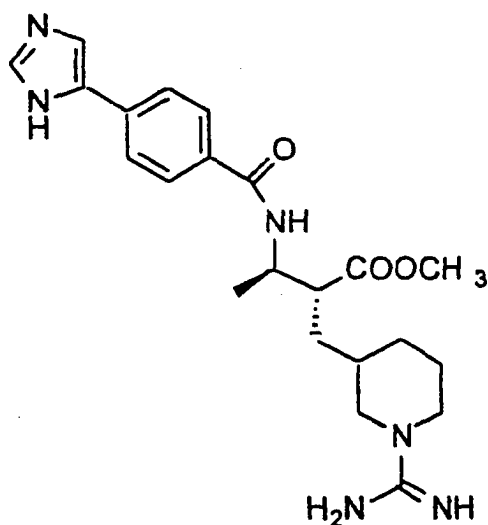
N-4-((3-Aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0151] Die Verbindung von Beispiel 6 wird auf eine Weise hergestellt, die zu jener der Verbindung von Beispiel 2 ident ist, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 15 anstelle der Verbindung von Beispiel 1 verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,3 (dd, J = 4,0, 10,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,8–7,9 (m, 4H), 7,4–7,6 (m, 2H), 4,4–4,6 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,7–3,8 (m, 1H), 3,7–3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 1,5H), 3,6 (s, 1,5H), 3,2–3,0 (m, 1H), 2,8–3,1 (m, 2H), 1,4–2,0 (m, 8H), 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 1,5 Hz), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 1,5 Hz). MS (FAB) (M + H)⁺ 581.

Beispiel 7

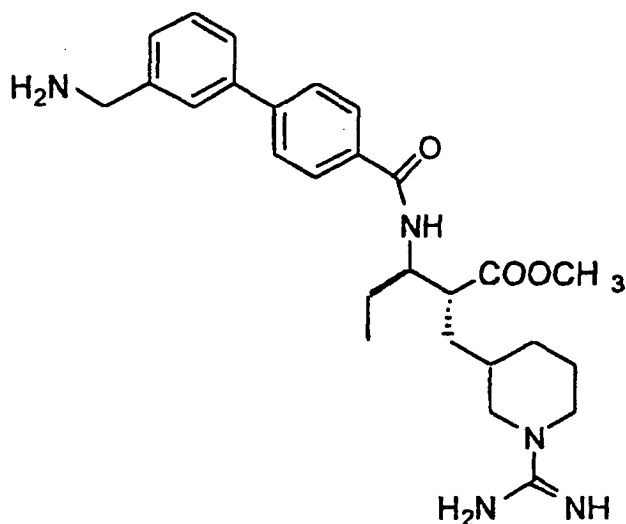
4-(5-Imidazolyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0152] Die Verbindung von Beispiel 7 wird auf eine Weise hergestellt, welche zu jener der Verbindung von Beispiel 2 ident ist, wobei die Verbindung von Beispiel 4 anstelle der Verbindung von Beispiel 1 verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 9,0 (s, 1H), 8,4 (dd, J = 4,0, 10,0 Hz, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,5–4,6 (m, H), 3,8–3,9 (m, 2H), 3,9 (s, 1,5H), 3,7 (s, 1,5H), 3,1–3,2 (m, 1H), 2,8–3,0 (m, 2H), 1,4–2,0 (m, 8H), 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 1,5 Hz), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 1,5 Hz), 1,1–1,3 (m, 1H). MS (FAB) (M + H)⁺ 542.

Beispiel 8

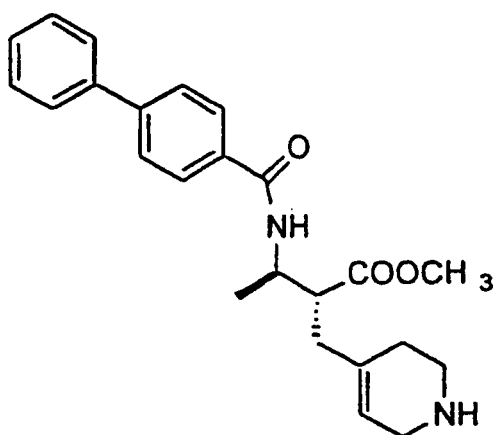
N-4-((3-Aminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoininomethyl)-piperidinylmethyl-3-(R)-ethyl-β-alaninmethylester



[0153] Die Verbindung von Beispiel 8 wird auf eine Weise hergestellt, welche zu jener der Verbindung von Beispiel 2 ident ist, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 16 anstelle der Verbindung von Beispiel 1 verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 7,95–7,86 (m, 2H), 7,83–7,70 (m, 4H), 7,60–7,45 (m, 2H), 4,32–4,22 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,10–2,95 (m, 1H), 2,70–3,1 (m, 3H), 2,07–1,83 (m, 1H), 1,82–1,38 (m, 7H), 1,35–1,12 (m, 1H), 0,98 (t, J = 8,4 Hz, 3 Hz).

Beispiel 9

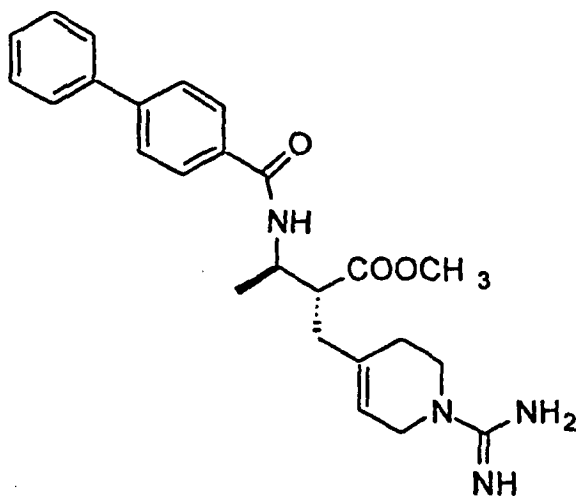
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-(4-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0154] Die Verbindung von Beispiel 9 wird auf die gleiche Weise wie die Verbindung von Beispiel 1 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 18 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 13 in der Sequenz verwendet wird. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,4–7,6 (m, 3H), 5,8 (s, 1H), 4,5–4,6 (m, 1H), 3,6–3,9 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2–3,4 (m, 2H), 2,8–2,9 (m, 1H), 2,3–2,5 (m, 4H), 1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 Hz). MS (FAB) $(M + H)^+$ 394.

Beispiel 10

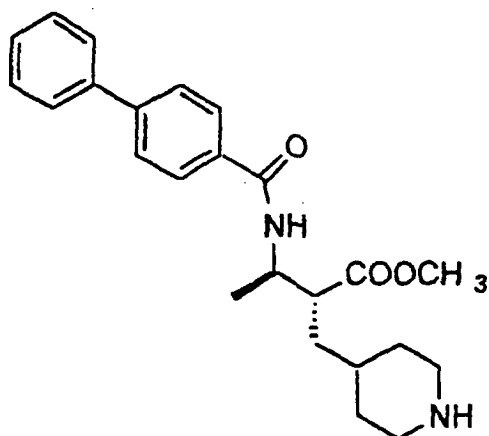
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-(4-(N-aminoiminomethyl)-(1,2,5,6-tetrahydropyridylmethyl))-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0155] Die Verbindung von Beispiel 10 wird auf die gleiche Weise wie die Verbindung von Beispiel 2 hergestellt, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 18 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 13 in der Sequenz verwendet wird. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 8,3 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,7 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,4–7,5 (m, 3H), 5,8 (s, 1H), 4,4–4,5 (m, 1H), 3,8–4,0 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,4–3,5 (m, 2H), 3,2–3,3 (m, 1H), 2,9–3,1 (m, 1H), 2,4–2,5 (m, 2H), 2,2–2,3 (m, 2H), 1,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 Hz). MS (FAB) $(M + H)^+$ 436.

Beispiel 11

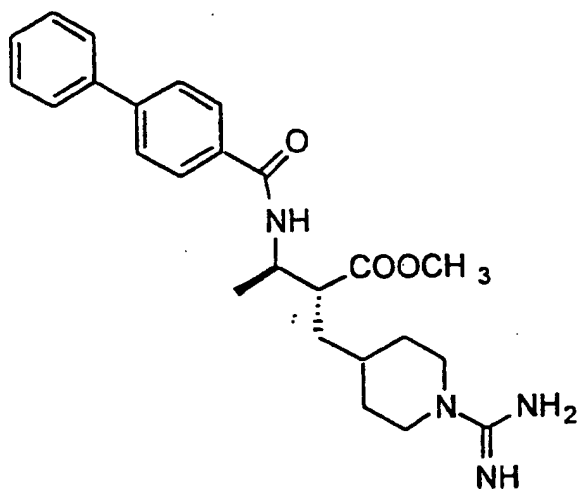
N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-4-(piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0156] Die Verbindung von Beispiel 11 wird unter Verwendung von Verfahren hergestellt, welche im wesentlichen jenen ähnlich sind, die zur Herstellung der Verbindung von Beispiel 3 verwendet werden, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 18 anstelle der Verbindung, von Zwischenbeispiel 3 in der Sequenz verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,3 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,4–7,5 (m, 3H), 4,4–4,5 (m, 1H), 3,7–3,8 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,8–3,0 (m, 4H), 1,3–2,1 (m, 8H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3 Hz). MS (FAB) (M + H)⁺ 396.

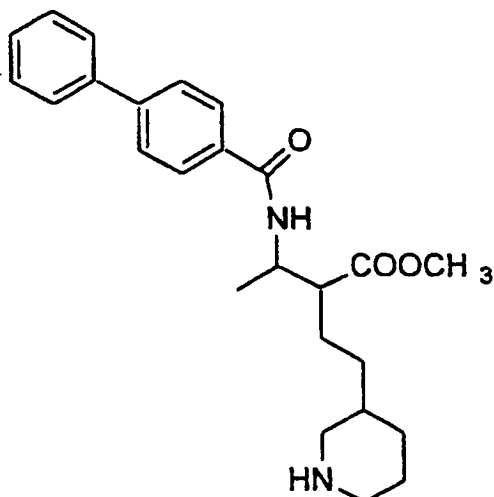
Beispiel 12

N-(4-Phenyl)-benzoyl-2-(R)-4-(N-(aminoiminomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester



[0157] Die Verbindung von Beispiel 12 wird unter Verwendung von Verfahren hergestellt, welche im wesentlichen jenen ähnlich sind, die zur Herstellung der Verbindung von Beispiel 5 verwendet werden, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 18 anstelle der Verbindung von Zwischenbeispiel 3 in der Sequenz verwendet wird. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,3 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,7 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,6 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 4,4–4,5 (m, 1H), 3,7–3,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8–3,1 (m, 3H), 1,4–2,1 (m, 7H), 1,2–1,3 (m, 1H), 1,30 (d, J = 8,0 Hz, 3 Hz). MS (FAB) (M + H)⁺ 438.

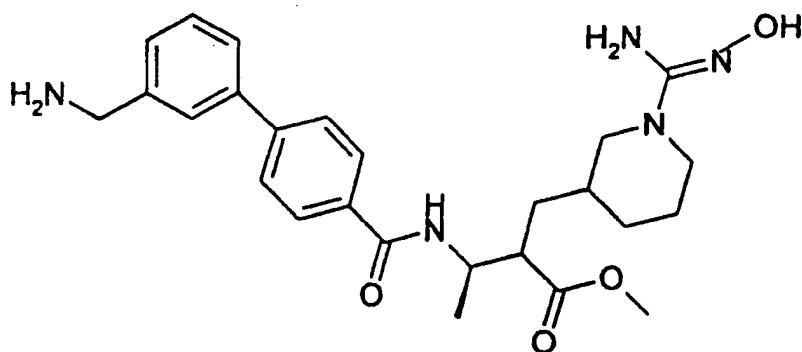
Beispiel 13



[0158] Die Verbindung von Beispiel 13 wird auf eine Weise hergestellt, welche zu jener der Verbindung von Beispiel 3 ident ist, wobei die Verbindung von Zwischenbeispiel 19 in der Synthesesequenz ersetzt wird.

Beispiel 14

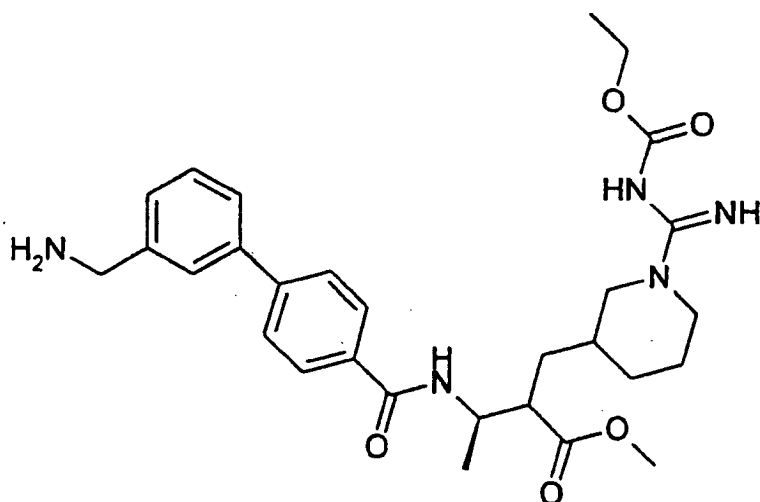
3-(R)-[(3-Aminomethylbiphenyl-4-carbonyl)amino]-2-[1-(N-hydroxycarbamimidoyl)-piperidin-3-ylmethyl]-butter säuremethylester-ditrifluoracetat



[0159] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 15 (2,5 mMol) wird mit Methanol (20 ml), Natriumacetat (12,5 mMol) und Cyanogenbromid (5 mMol) behandelt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit Wasser und Ethylacetat behandelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand (ungefähr 1,82 mMol) wird mit einer Lösung von Hydroxylamin, d. i. das Filtrat aus der Reaktion von Hydroxylaminhydrochlorid (1,82 mMol), Natriumcarbonat (0,91 mMol) und Methanol während 0,5 Stunden behandelt. Nach 3 Stunden wird die Reaktion mit gesättigtem Natriumbicarbonat und Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet, um 1 g Rückstand zu erhalten. Dieses Material wurde mit Trifluoressigsäure (15 ml) und Methylenchlorid (45 ml) bei 0°C während 3 Stunden behandelt. Die flüchtigen Anteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird einer HPLC unterworfen, anschließend lyophilisiert, um die Titelverbindung zu ergeben. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren); MS (M + H = 482), δ, 8,35, 8,2 (zwei d, 1H), 7,9–8,0 (m, 2H), 7,7–7,8 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,35–4,5 (m, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,7–3,9 (m, 5H), 3,0–3,1 (m, 1H), 2,7–3,0 (m, 2H), 1,9–2,1 (m, 1H), 1,4–1,8 (m, 8H), 1,2–1,3 (m, 4H).

Beispiel 15

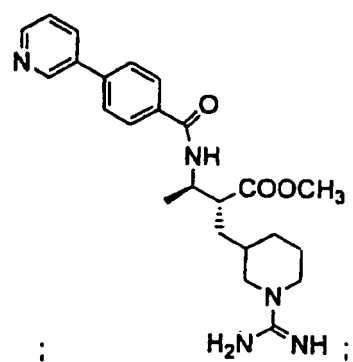
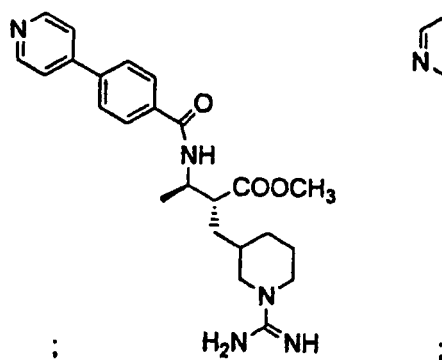
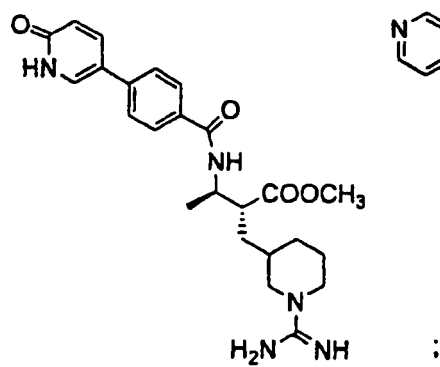
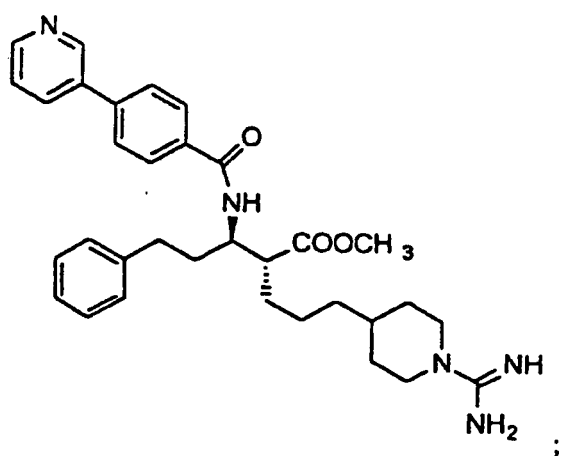
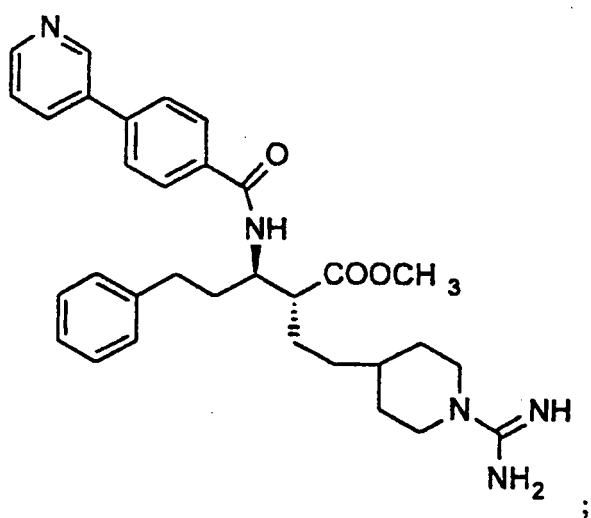
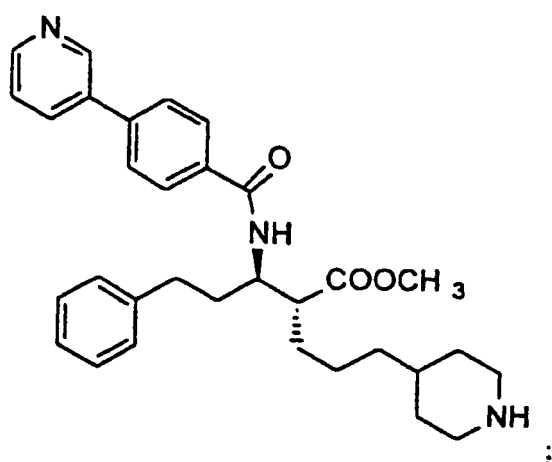
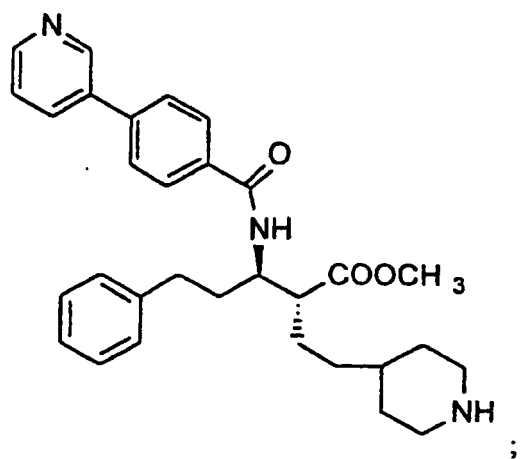
3-(R)-[[3-(Aminomethylbiphenyl-4-carbonyl)amino]-2-[1-(N-ethoxycarbonylamino-imino-methyl)-piperidin-3-ylmethyl]-buttersäuremethylester-ditrifluoracetat

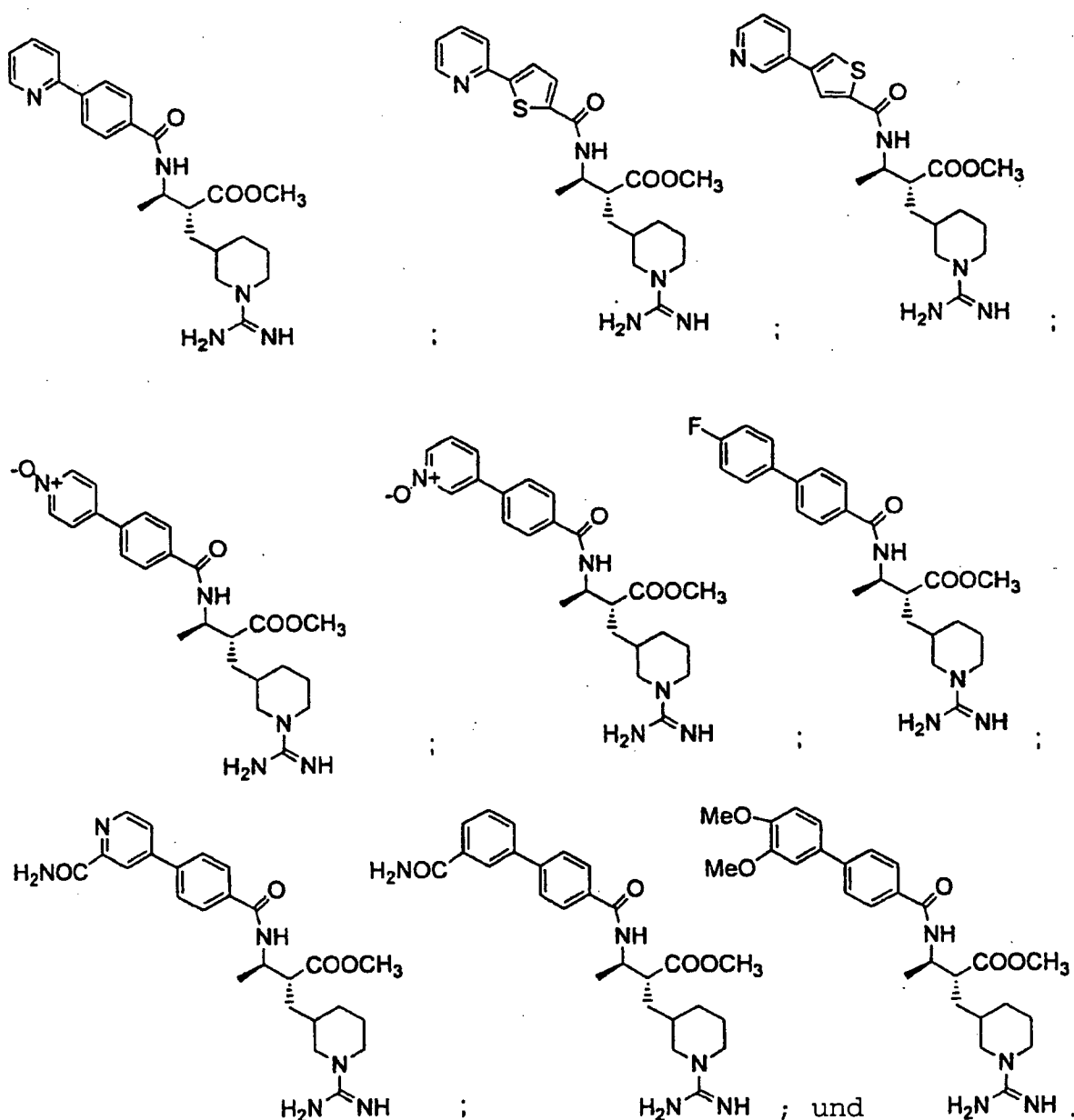


[0160] Die Verbindung von Zwischenbeispiel 15 wird wie im Beispiel 2, Teil 1, beschrieben, behandelt, um 0,18 mMol

N-4-((3-tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)-phenyl)-benzoyl-2-(R)-3-N-(aminoininomethyl)-piperidinylmethyl)-3-(R)-methyl-β-alaninmethylester zu ergeben. Dieses Material wird mit N-Methylpiperidin (87 µl, 0,18 mM) und Ethylchlorformiat (18 µl, 0,72 mM) in DMF (1 ml) und Methylenchlorid (9 ml) behandelt. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Frisches N-Methylpiperidin (20 µl) und Ethylchlorformiat (18 µl) werden zugesetzt und die Reaktion wird zusätzliche 2 Stunden gerührt. Die Lösung wird mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, 10% Bicarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, um etwa 110 mg (0,17 mM) Rückstand zu erhalten. Die Produkte von mehreren Versuchen werden kombiniert (0,83 mMol) und mit Trifluoressigsäure und Methylenchlorid wie im Beispiel 14 beschrieben, behandelt. Der erhaltene Rückstand wird durch HPLC gereinigt, um die Titelverbindung (0,64 mMol) zu erhalten. ¹H-NMR (CD₃OD) (1 : 1 Gemisch von Diastereomeren) δ 8,5, 8,4 (zwei d, 1H), 8,0–8,1 (m, 2H), 7,8–7,9 (m, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,5–4,6 (m, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,3 (s, 2H), 3,9–4,1 (m, 2H), 3,8 (d, 3H), 3,2–3,3 (m, 1H), 2,9–3,1 (m, 2H), 1,9–2,1 (m, 1H), 1,6–1,9 (m, 8H), 1,3–1,5 (m, 7H); MS (M + H = 538).

[0161] Auf ähnliche Weise werden nach den vorstehend beschriebenen Verfahren die folgenden Verbindungen hergestellt:





[0162] Die hierin beschriebenen Moleküle inhibieren die Blutgerinnung aufgrund ihrer Fähigkeit die Aktivität von Faktor Xa zu inhibieren. Es wird sowohl der freie Faktor Xa als auch der Faktor Xa, welcher im Prothrombinasekomplex (Faktor Xa, Faktor Va, Calcium und Phospholipid) vereinigt ist, inhibiert. Die Faktor Xa-Inhibition wird durch eine direkte Komplexbildung zwischen dem Inhibitor und dem Enzym erhalten und ist daher von dem Plasma-Cofaktor Antithrombin III unabhängig. Eine wirksame Faktor Xa-Inhibition wird durch Verabreichen der Verbindungen entweder durch orale Verabreichung, kontinuierliche intravenöse Infusion, intravenöse Bolusverabreichung oder jedweden anderen parenteralen Weg, derart, daß die gewünschte Wirkung der Verhinderung der durch Faktor Xa hervorgerufenen Ausbildung von Thrombin aus Prothrombin verhindert wird, erzielt.

[0163] Die Antigerinnungstherapie ist für die Behandlung und Prophylaxe einer Vielzahl von thrombotischen Zuständen sowohl der venösen als auch der arteriellen Gefäßsysteme angezeigt. Im arteriellen System ist eine abnormale Thrombenbildung primär mit den Arterien der Herz-, Cerebral- und peripheren Gefäße verbunden. Die mit einem thrombotischen Verschuß dieser Gefäße verbunden Erkrankungen umfassen im Prinzip akuten Myocardinfarkt (AMI), instabile Angina, Thromboembolie, akuten Gefäßverschuß verbunden mit einer thrombolytischen Therapie und perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), vorübergehende ischämische Attacken, Schlaganfall, intermittierendes Hinken und Bypasslegung der Koronararterien (CABG) oder der peripheren Arterien. Eine chronische Antigerinnungstherapie kann auch zur Verhinderung der Verengung des Gefäßlumens (Restenose) nützlich sein, welche oft auf eine PTCA und CABG folgend auftritt, und zur Aufrechterhaltung der Gefäßzugangstoleranz bei Langzeithämodialysepatienten. Im Hinblick auf die venösen Gefäße tritt eine pathologische Thrombenbildung häufig in den Venen der unteren Extremitäten auf, infolge eines chi-

rurgischen Eingriffs am Abdomen, dem Knie und der Hüfte (tiefe Venenthrombose, DVT). DVT prädisponiert den Patienten ferner für ein höheres Risiko einer pulmonaren Thromboembolie. Eine systemische disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC) tritt häufig in beiden Gefäßsystemen während eines septischen Schocks, bestimmter viraler Infektionen und Krebs auf. Dieser Zustand ist durch einen schnellen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und deren Plasmainhibitoren gekennzeichnet, was zur Ausbildung von lebensbedrohendem Thrombin überall im mikrovaskulären System von mehreren Organsystemen führt. Die vorstehend angeführten Indikationen umfassen einige, aber nicht alle der möglichen klinischen Situationen, bei welchen eine Antigerinnungstherapie angezeigt ist. Die Fachleute auf diesem Gebiet werden sich der Umstände gut bewußt sein, welche entweder eine akute oder eine chronische prophylactische Antigerinnungstherapie erfordern.

[0164] Diese Verbindungen können alleine oder in Kombination mit anderen diagnostischen, Antikoagulans-, Antiplättchen- oder fibrinolytischen Mitteln verwendet werden. Beispielsweise kann die gemeinsame Verabreichung von Faktor Xa-Inhibitoren mit Standardheparin, Heparin von geringem Molekulargewicht, Direktthrombininhibitoren (d. i. Hirudin), Aspirin, Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten, Streptokinase, Urokinase und/oder einem Plasminogenaktivator zu einer größeren antithrombotischen oder thrombolytischen Wirksamkeit oder Effizienz führen. Die hierin beschriebenen Verbindungen können verabreicht werden, um thrombotische Komplikationen bei einer Vielzahl von Tieren, wie Primaten einschließlich der Menschen, bei Schafen, Pferden, Rindern, Schweinen, Hunden, Ratten und Mäusen zu behandeln. Die Inhibierung von Faktor Xa ist nicht nur in der Antigerinnungstherapie von Individuen mit thrombotischen Leiden nützlich, sondern sie ist nützlich, wann immer eine Inhibierung der Blutgerinnung erforderlich ist, wie zur Vermeidung der Gerinnung von gelagertem Vollblut und zur Vermeidung der Gerinnung in anderen biologischen Proben zur Testung oder zur Lagerung. Es kann daher jeder beliebige Faktor Xa-Inhibitor zu jedem beliebigen Medium zugesetzt oder damit in Kontakt gebracht werden, welches Faktor Xa enthält oder bei welchem vermutet wird, daß es diesen enthält und bei welchem es erwünscht ist, daß eine Blutgerinnung inhibiert wird.

[0165] Zusätzlich zu deren Verwendung in der Antigerinnungstherapie können Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung oder Verhinderung anderer Krankheitszustände nützlich sein, worin die Ausbildung von Thrombin als eine pathologische Rolle spielend angeführt ist. Beispielsweise wurde vorgeschlagen, daß Thrombin zur Morbidität und Mortalität derartiger chronischer und degenerativer Erkrankungen wie Arthritis, Krebs, Atherosklerose und Alzheimer beiträgt aufgrund seiner Fähigkeit, viele verschiedene Zelltypen durch spezifische Spaltung und Aktivierung eines Zelloberflächenthrombinrezeptors zu regulieren. Die Inhibierung von Faktor Xa wird die Thrombinausbildung wirksam blockieren und daher jedwede pathologische Wirkungen von Thrombin auf verschiedene Zelltypen neutralisieren.

[0166] Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Menschen oder eines tierischen Patienten bereitgestellt, welcher unter Bedingungen leidet oder diesen unterworfen ist, die durch die Verabreichung eines Faktor Xa-Inhibitors verbessert werden können, beispielsweise Zustände wie sie hierin vorstehend beschrieben sind, welches die Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder einer Verbindung der Formel I enthaltenden Zusammensetzung an den Patienten umfaßt.

[0167] Die vorliegende Erfindung umfaßt auch innerhalb ihres Rahmens pharmazeutische Formulierungen, welche mindestens eine der Verbindungen der Formel I in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder einer Beschichtung umfassen.

[0168] In der Praxis können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung im allgemeinen parenteral, intravenös, subkutan, intramuskulär, kolonisch, nasal, intraperitoneal, rektal oder oral verabreicht werden.

[0169] Die erfindungsgemäßen Produkte können in Formen vorliegen, welche die Verabreichung durch die zweckmäßigste Route ermöglichen, und die Erfindung bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, welche mindestens ein erfindungsgemäßes Produkt enthalten, die für die Verwendung in der Human- oder Veterinärmedizin geeignet sind. Diese Zusammensetzungen können gemäß herkömmlichen Verfahren hergestellt werden, wobei ein oder mehrere pharmazeutisch annehmbare Adjuvantien oder Exzipientien verwendet werden. Die Adjuvantien umfassen inter alia Verdünnungsmittel, sterile wäßrige Medien und die verschiedenen nichttoxischen organischen Lösungsmittel. Die Zusammensetzungen können in der Form von Tabletten, Pillen, Granulaten, Pulvern, wäßrigen Lösungen oder Suspensionen, injizierbaren Lösungen, Elixieren oder Sirupen vorhanden sein und sie können ein oder mehrere Mittel enthalten, welche von der Gruppe ausgewählt sind, die Süßungsmittel, Geschmacksstoffe, Färbemittel oder Stabilisatoren enthält, um pharmazeutisch annehmbare Zubereitungen zu erhalten.

[0170] Die Auswahl des Trägers und die Menge an wirksamer Substanz im Träger wird im allgemeinen in Übereinstimmung mit der Löslichkeit und den chemischen Eigenschaften des Produktes, dem jeweiligen Verabreichungsweg und den Maßnahmen bestimmt werden, welche in der pharmazeutischen Praxis beachtet werden müssen. Beispielsweise können Exzipientien wie Lactose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat und Sprengmittel wie Stärke, Algininsäuren und bestimmte komplexe Silikate mit Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk zur Herstellung von Tabletten verwendet werden. Um eine Kapsel herzustellen, ist es vorteilhaft, Lactose und ein hohes Molekulargewicht aufweisende Polyethylenglycole zu verwenden. Wenn wäßrige Suspensionen verwendet werden, können sie emulgierende Mittel oder Mittel enthalten, welche die Suspension erleichtern. Verdünnungsmittel wie Saccharose, Ethanol, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Glycerin und Chloroform oder Gemische hievon können ebenfalls verwendet werden.

[0171] Für die parenterale Verabreichung werden Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Produkte in pflanzlichem Öl, beispielsweise Sesamöl, Erdnußöl oder Olivenöl, oder wäßrig-organischen Lösungen wie Wasser und Propylenglycol, injizierbaren organischen Estern wie Ethyloleat, sowie sterile wäßrige Lösungen der pharmazeutisch annehmbaren Salze angewandt. Die Lösungen der Salze der erfindungsgemäßen Produkte sind für die Verabreichung mittels intramuskulärer oder subkutaner Injektion besonders nützlich. Die wäßrigen Lösungen, welche auch Lösungen der Salze in reinem destilliertem Wasser umfassen, können für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, mit der Maßgabe, daß ihr pH-Wert in geeigneter Weise eingestellt wird, daß sie ausreichend gepuffert und mit einer ausreichenden Menge an Glucose oder Natriumchlorid isotonisch gemacht wurden und daß sie durch Erhitzen, Bestrahlung oder Mikrofiltration sterilisiert wurden.

[0172] Geeignete Zusammensetzungen, welche die Verbindungen der Erfindung enthalten, können durch herkömmliche Mittel hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen der Erfindung in einem geeigneten Träger gelöst oder suspendiert werden, um in einem Zerstäubungsmittel oder einem Suspensions- oder einem Lösungsaerosol verwendet zu werden oder sie können auf einem geeigneten festen Träger zur Verwendung in einem Trockenpulverinhalator absorbiert oder adsorbiert werden.

[0173] Feste Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung umfassen Zäpfchen, welche gemäß bekannter Verfahren formuliert wurden und mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten.

[0174] Der Prozentsatz an wirksamen Bestandteilen in den Zusammensetzungen der Erfindung kann variiert werden, wobei notwendig ist, daß er einen derartigen Anteil darstellen sollte, daß eine geeignete Dosierung erhalten wird. Selbstverständlich können mehrere Einheitsdosierungsformen zu etwa dem gleichen Zeitpunkt verabreicht werden. Die angewandte Dosis wird vom Arzt bestimmt werden und hängt vom gewünschten therapeutischen Effekt, dem Verabreichungsweg und der Dauer der Behandlung und dem Zustand des Patienten ab. Bei einem Erwachsenen betragen die Dosen im allgemeinen etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag pro Inhalation, von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise von 0,1 bis 70, stärker bevorzugt von 0,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei oraler Verabreichung und von etwa 0,01 bis etwa 50, vorzugsweise 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei intravenöser Verabreichung. In jedem einzelnen Fall werden die Dosen in Übereinstimmung mit den Faktoren, welche für den zu behandelnden Patienten wesentlich sind, wie Alter, Gewicht, allgemeiner Gesundheitszustand und andere Eigenschaften, welche die Wirksamkeit des Medizinproduktes beeinflussen können, bestimmt werden.

[0175] Die erfindungsgemäßen Produkte können so häufig, wie es zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung erforderlich ist, verabreicht werden. Einige Patienten können rasch auf eine höhere oder niedrigere Dosis ansprechen und sie können viel schwächere Aufrechterhaltungsdosen als ausreichend finden. Für andere Patienten kann es erforderlich sein, Langzeitbehandlungen mit ein bis vier Dosen pro Tag anzuwenden in Übereinstimmung mit den physiologischen Erfordernissen jedes einzelnen Patienten. Im allgemeinen kann das wirksame Produkt oral ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Selbstverständlich wird es für andere Patienten erforderlich sein, mehr als eine oder zwei Dosen pro Tag zu verschreiben.

[0176] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch für die Verwendung in Verbindung mit anderen therapeutischen Mitteln, wie Mitteln oder in Verbindung mit der Anwendung von therapeutischen Verfahren zur Behandlung von pharmakologischen Zuständen verwendet werden, welche durch die Anwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie hierin beschrieben ist, verbessert werden können.

[0177] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit jedem beliebigen Antikoagulans, Antiplättchen-, Antithrombosemittel oder profibrinolytischem Mittel verwendet werden. Oft werden Patienten gleichzeitig vor, während und nach Eingriffsverfahren mit Mitteln dieser Klassen behandelt, entweder

um den Eingriff sicher durchzuführen oder um nachteilige Wirkungen der Thrombenbildung zu vermeiden. Einige Beispiele von Klassen von Mitteln, von welchen bekannt ist, daß sie Antikoagulantien, Antiplättchenmittel, Antithrombosedmittel oder profibrinolytische Mittel sind, umfassen jedwede Formulierung von Heparin, von Heparinen mit geringem Molekulargewicht, von Pentasacchariden, Fibrinogenrezeptorantagonisten, Thrombininhibitoren, Faktor Xa-Inhibitoren oder Faktor VIIa-Inhibitoren.

[0178] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit jedem beliebigen antihypertensiven Mittel oder Cholesterin- oder Lipid-regulierenden Mittel oder gleichzeitig bei der Behandlung von Restenosen, Atherosklerosen oder hohem Blutdruck angewandt werden. Einige Beispiele von Mitteln, welche in Kombination mit einer Verbindung gemäß dieser Erfindung zur Behandlung von hohem Blutdruck nützlich sind, umfassen Verbindungen der folgenden Klassen: Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten und Alpha-Rezeptorantagonisten. Einige Beispiele von Mitteln, welche in Kombination mit einer Verbindung gemäß dieser Erfindung zur Behandlung von erhöhten Cholesterinmengen oder disregulierten Lipidmengen nützlich sind, umfassen Verbindungen, welche als HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren bekannt sind, Verbindung der Fibratklasse.

[0179] Es wird klar sein, daß die vorliegende Erfindung Kombinationen von Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem oder mehreren der zuvor erwähnten Mittel der therapeutischen Klasse umfaßt.

[0180] Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung zeigen deutliche pharmakologische Wirksamkeiten in den Tests, welche in der Literatur und nachstehend beschrieben sind, von welchen Tests angenommen wird, daß sie mit der pharmakologischen Wirksamkeit in Menschen und anderen Säugetieren korrelieren.

Enzymassays

[0181] Die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Inhibitoren von Faktor Xa, Thrombin, Trypsin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA), Urokinase-Plasminogen-Aktivator (u-PA), Plasmin und aktiviertem Protein C zu wirken, wird durch die Ermittlung der Konzentration an Inhibitor bewertet, welche zu einem 50%-igen Verlust der Enzymaktivität (IC₅₀) unter Verwendung von gereinigten Enzymen führt.

[0182] Alle Enzymassays werden bei Raumtemperatur in 96 Vertiefungen aufweisenen Mikrotiterplatten unter Verwendung einer Endenzymkonzentration von 1 nM durchgeführt. Die Konzentrationen an Faktor Xa und Thrombin werden durch Titration der aktiven Stelle bestimmt und die Konzentrationen aller anderen Enzyme basieren auf der Proteinkonzentration, welche vom Hersteller bereitgestellt wird. Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden in DMSO gelöst, mit ihren jeweiligen Puffern verdünnt und bei einer maximalen End-DM-SO-Konzentration von 1,25% einem Assay unterworfen. Verdünnungen der Verbindungen werden in Vertiefungen zugesetzt, welche Puffer und Enzym enthalten und während 5 bis 30 Minuten voräquilibriert. Die Enzymreaktionen werden durch die Zugabe von Substrat injiziert und die Farbe, welche durch die Hydrolyse der Peptid-p-nitroanilid-Substrate entwickelt wird, wird kontinuierlich während 5 Minuten bei 405 nm auf einem Vmax-Mikroplattenleser (Molecular Devices) überwacht. Unter diesen Bedingungen werden weniger als 10% des Substrats in allen Assays verwendet. Die gemessenen Anfangsgeschwindigkeiten werden verwendet, um die Menge an Inhibitor zu berechnen, welche zu einer 50%-igen Reduktion der Kontrollgeschwindigkeit (IC₅₀) führen würde. Die scheinbaren K_i-Werte werden anschließend gemäß der Cheng-Prusoff-Gleichung ($IC_{50} = K_i[1 + [S]/K_m]$) berechnet, wobei eine Kinetik von kompetitiven Inhibitoren angenommen wird.

[0183] Zusätzlich kann ein in vitro Assay verwendet werden, um die Potenz von Verbindungen gemäß der Erfindung in normalem Humanplasma zu bewerten. Die aktivierte Partialthromboplastinzeit ist ein auf Plasma basierendes Gerinnungsassay, welches auf der in situ Ausbildung von Faktor Xa, dessen Zusammenstellung im Prothrombinasekomplex und der darauffolgenden Ausbildung von Thrombin und Fibrin beruht, die schließlich zur Ausbildung einer Gerinnung als Assayendpunkt führt. Dieses Assay wird gegenwärtig klinisch verwendet, um die ex vivo Wirkungen des üblicherweise verwendeten Antikoagulansarzneimittels Heparin sowie von direkt wirkenden Antithrombinmitteln zu überwachen, welche einer klinischen Bewertung unterzogen werden. Die Aktivität in diesem in vitro Assay wird daher als Surrogatmarker für die in vivo Antikoagulanswirksamkeit betrachtet.

Auf Humanplasma basierendes Gerinnungsassay

[0184] Die auf aktiviertem Partialthromboplastin beruhenden Gerinnungszeiten werden zweifach auf einem MLA Electra 800 Gerät ermittelt. Ein Volumen von 100 µl citriertem normalem gesammeltem Humanplasma (George King Biomedical) wird in eine Küvette zugesetzt, welche 100 µl einer Verbindung gemäß der Erfindung

in Tris/NaCl-Puffer (pH 7,5) enthält, und in das Gerät gestellt. Auf eine 3-minütige Aufwärmdauer folgend, setzt das Gerät automatisch 100 µl von aktiviertem Cephaloplastinreagenz (Actin, Dade) hinzu, gefolgt von 100 µl 0,035 M CaCl_2 , um die Gerinnungsreaktion zu injizieren. Die Ausbildung der Gerinnung wird spektrophotometrisch ermittelt und in Sekunden gemessen. Die Potenz der Verbindung wird quantifiziert als Konzentration, welche erforderlich ist, um eine Kontrollgerinnungsdauer zu verdoppeln, welche Kontrollgerinnungsdauer mit Humanplasma bei Fehlen der erfindungsgemäßen Verbindung ermittelt wird.

[0185] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch im Hinblick auf ihre in vivo antithrombotische Wirksamkeit in zwei gut eingeführten Tierexperimentmodellen einer akuten Gefäßthrombose bewertet werden. Ein Hasenmodell einer Jugularvenenthrombose und ein Rattenmodell einer Carotidarterienthrombose werden angewandt, um die antithrombotische Wirksamkeit dieser Verbindungen in unterscheidbaren Tiermodellparadigmen der Humanvenenthrombose bzw. der Humanarterienthrombose zu zeigen.

Experimentelles in vivo Hasenvenenthrombosemodell

[0186] Dies ist ein gut charakterisiertes Modell der Fibrin-reichen venösen Thrombose, welches in der Literatur geschätzt wird und von welchem gezeigt wurde, daß es für mehrere Antikoagulanzsachmittel einschließlich Heparin empfindlich ist (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1-161) in Experimental Venous Thrombosis—a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P. B. Ostergaard, J. G. L. Petersen, G. Nielsen und U. Hedner. *Thrombosis and Haemostasis*, 71, 214–219 (1994)). Der Zweck der Anwendung dieses Modells besteht in der Bewertung der Fähigkeit von Verbindungen, die Ausbildung von venösen Thromben (Gerinnseln) in vivo zu verhindern, welche an der Stelle einer Verletzung und einer partiellen Stasis der Jugularvene ausgebildet werden.

[0187] Männliche und weibliche, weiße New Zealand Hasen, welche 1,5 bis 2 kg wiegen, werden mit 35 mg/kg Ketamin und 5 mg/kg Xylazin in einem Volumen von 1 ml/kg (i. m.) anästhesiert. Die rechte Jugularvene wird zur Infusion eines Anästhetikums (Ketamin/Xylazin 17/2,5 mg/kg/h mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 0,5 ml/h) und auch zur Verabreichung von Testsubstanzen mit einer Kanüle versehen. Die rechte Carotidarterie wird zur Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks und zum Sammeln von Blutproben mit einer Kanüle versehen. Die Körpertemperatur wird mit einer GAYMAR T-PUMP bei 39°C gehalten. Die linke externe Jugularvene wird isoliert und alle Seitenäste entlang der exponierten 2 bis 3 cm des Gefäßes werden abgeschnürt. Die interne Jugularvene wird mit einer Kanüle versehen, unmittelbar über der Gabelung der allgemeinen Jugularvene und die Spitze der Kanüle wird unmittelbar in die Nähe der gemeinsamen Jugularvene vorgeschoben. Ein 1 cm Segment der Vene wird mit nicht-traumatischen Gefäßklemmen isoliert und es wird eine relative Stenose durch Legen einer Ligatur um die Vene mit einer 18G Nadel unmittelbar unter der Distalklemme ausgebildet. Dies ruft eine Region des verringerten Flusses und eine partielle Stasis an der Verletzungsstelle hervor. Das isolierte Segment wird vorsichtig zwei- bis dreimal über die Kanüle in der internen Jugularvene mit Salzwasser gespült. Danach wird das isolierte Segment während 5 Minuten mit 0,5 ml 0,5% Polyoxyethylener (W-1) befüllt. W-1 ist ein Detergenz, welches die Endothelialzellwände des Segments aufricht, wodurch eine thrombogene Oberfläche zur Hervorrufung der Gerinnselbildung bereitgestellt wird. Nach 5 Minuten wird W-1 aus dem Segment abgezogen und das Segment wird abermals vorsichtig zwei- bis dreimal mit Salzwasser gespült. Die Gefäßklemmen werden anschließend entfernt, der Blutfluß durch diesen Teil des Gefäßes wird wiederhergestellt. Die Gerinnselbildung wird fortschreiten und während 30 Minuten wachsen gelassen, wonach die Vene unmittelbar unter der stenotischen Ligatur geschnitten und hinsichtlich des Blutflusses untersucht wird (das Fehlen eines Blutflusses wird als vollständiger Verschluß aufgezeichnet). Das gesamte isolierte Segment der Vene wird anschließend ligiert und das ausgebildete Gerinnsel wird entfernt und gewogen (Naßgewicht). Die Wirkung der Testmittel auf die Gerinnselendgewichte wird als primärer Endpunkt verwendet. Die Tiere werden während zusätzlicher 30 Minuten gehalten, um eine abschließende pharmakodynamische Messung der Antigerinnungswirkung zu erhalten. Die Verabreichung des Arzneimittels wird 15 Minuten vor der Gefäßverletzung mit W-1 begonnen und während der Dauer der Gerinnselbildung und der Reifung fortgesetzt. Es werden drei Blutproben (jeweils 3 ml) zur Bewertung der hämostatischen Parameter erhalten: eine unmittelbar vor der Verabreichung von W-1; eine zweite 30 Minuten nach der Entfernung der Gefäßklemmen und eine dritte am Ende des Experiments. Die antithrombotische Wirksamkeit wird als Reduktion im Endgerinnungsgewicht in Präparaten, welche mit einer erfindungsgemäßen Verbindung behandelt wurden, im Vergleich zu mit Träger behandelten Kontrolltieren ausgedrückt.

Experimentelles in vivo Rattenarterienthrombosemodell

[0188] Die antithrombotische Wirksamkeit von Faktor Xa-Inhibitoren gegenüber einer Plättchen-reichen arteriellen Thrombose kann unter Verwendung eines gut charakterisierten Ratten-Carotidarterie FeCl_2 -induzierten

Thrombosemodells bewertet werden (Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W. A. Schumacher, C. L. Heran, T. E. Steinbacher, S. Youssef und M. L. Ogletree. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 22, 526–533 (1993); Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K. D. Kurtz, B. W. Main und G. E. Sandusky. *Thrombosis Research*, 60, 269–280 (1990); The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model, R. J. Broersma, L. W. Kutcher und E. F. Heminger. *Thrombosis Research* 64, 405–412 (1991)). Dieses Modell wird breit verwendet, um das Antithrombopotentiale einer Vielzahl von Mitteln zu bewerten, einschließlich von Heparin und den direkt wirkenden Thrombininhibitoren.

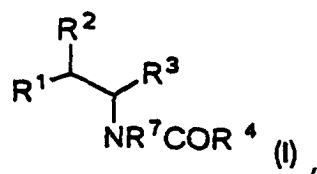
[0189] Sprague Dawley Ratten, welche 375 bis 450 g wiegen, werden mit Natriumpentobarbital (50 mg/kg i. p.) anästhesiert. Nach dem Erreichen eines annehmbaren Anästhesieniveaus wird die Ventraloberfläche des Nackens rasiert und für einen aseptischen chirurgischen Eingriff vorbereitet. Die Elektrokardiogrammelektroden werden angeschlossen und die Leitung II wird während des gesamten Experiments überwacht. Die rechte Femoralvene und -arterie werden mit einer PE-50 Schlauchleitung zur Verabreichung einer Verbindung gemäß der Erfindung und zum Erhalten von Blutproben bzw. zur Überwachung des Blutdrucks mit einer Kanüle versehen. Ein Mittelschnitt wird in der Ventraloberfläche des Nackens durchgeführt. Die Luftröhre wird exponiert und mit PE-240 intubiert, um den Durchgang für die Luftwege sicherzustellen. Die rechte Carotidarterie wird isoliert und es werden zwei 4–0 Seidenfäden um das Gefäß gelegt, um eine Instrumentierung zu erleichtern. Eine elektromagnetische Durchflußsonde (Öffnung 0,95 bis 1,0 mm) wird um das Gefäß gelegt, um den Blutfluß zu messen. Distal zur Sonde wird ein 4 × 4 mm Parafilmstreifen unter das Gefäß gelegt, um dieses vom umgebenden Muskelbett zu isolieren. Nachdem die Grundlinienflußmessungen durchgeführt wurden, wird ein 2 × 5 mm Streifen Filterpapier, welches zuvor in 35% FeCl₂ gesättigt wurde, auf die Oberseite des Gefäßes stromabwärts von der Sonde während 10 Minuten gelegt und anschließend entfernt. Es wird angenommen, daß das FeCl₂ in das darunterliegende Segment der Arterie diffundieren und eine Deendothelialisierung hervorrufen wird, welche zu einer akuten Thrombenausbildung führt. Auf die Anwendung des mit FeCl₂ getränkten Filterpapiers folgend werden der Blutdruck, der Blutfluß in der Carotidarterie und die Herzfrequenz während einer Beobachtungsdauer von 60 Minuten überwacht. Auf den Verschuß des Gefäßes folgend (definiert als Erreichen eines Blutflusses von 0), oder 60 Minuten nach der Filterpapieraufbringung, wenn die Durchlässigkeit aufrechterhalten wird, wird die Arterie proximal und distal zur Fläche der Verletzung ligiert und das Gefäß wird präpariert.

[0190] Der Thrombus wird entfernt und sofort gewogen und als primärer Endpunkt der Studie aufgezeichnet.

[0191] Auf die chirurgische Instrumentierung folgend, wird eine Kontrollblutprobe (B1) gezogen. Alle Blutproben werden aus dem arteriellen Katheter gesammelt und mit Natriumcitrat vermischt, um eine Gerinnung zu vermeiden. Nach jeder Blutprobe wird der Katheter mit 0,5 ml 0,9% Salzlösung gespült. Eine erfindungsgemäße Verbindung wird beginnend 5 Minuten vor der FeCl₂-Anwendung intravenös (i. v.) verabreicht. Die Zeitdauer zwischen der FeCl₂-Anwendung und dem Zeitpunkt, an welchem der Carotidblutfluß 0 erreicht, wird als Zeit bis zum Verschuß aufgezeichnet (TTO von "time to occlusion"). Für Gefäße, welche sich nicht innerhalb von 60 Minuten verschlossen, wird der TTO ein Wert von 60 Minuten zugewiesen. Fünf Minuten nach der Anwendung von FeCl₂ wird eine zweite Blutprobe gezogen (B2). Nach 10 Minuten des Aussetzens unter FeCl₂ wird das Filterpapier vom Gefäß entfernt und das Tier wird während der Restdauer des Experiments überwacht. Nach Erreichen eines Blutflusses von 0 wird eine dritte Blutprobe gezogen (B3) und das Gerinnsel wird entfernt und gewogen. Messungen hinsichtlich der Blutungszeiten werden am Zehenballen des Vorderfußes zum gleichen Zeitpunkt, zu welchem die Blutproben erhalten werden, durchgeführt. Die Koagulierungsprofile, bestehend aus der aktivierten Partialthromboplastinzeit (APTT) und der Prothrombinzeit (PT), werden für alle Blutproben durchgeführt. In einigen Fällen kann eine Verbindung gemäß der Erfindung oral verabreicht werden. Die Ratten werden manuell eingeschränkt unter Verwendung von Standardverfahren und die Verbindungen werden durch intragastrische Verabreichung unter Verwendung einer 18-fach gekrümmten Dosierungsnadel (Volumen von 5 ml/kg) verabreicht. Fünfzehn Minuten nach der intragastrischen Dosierung wird das Tier anästhesiert und wie zuvor beschrieben instrumentiert. Die Experimente werden anschließend gemäß dem vorstehend beschriebenen Protokoll durchgeführt.

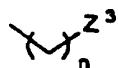
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

R^1 eine Gruppe der Formel

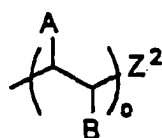


ist;

n 0, 1 oder 3 beträgt;

R^2 für $-CO_2R^5$ steht, worin R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist, welche linear oder verzweigt sein kann,

R^3 Alkyl oder



darstellt,

worin Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Kette besitzt, welche linear oder verzweigt sein kann,

Z^2 für Phenyl steht,

A und B Wasserstoff sind oder zusammengekommen eine Bindung darstellen;

o 1 oder 2 beträgt;

R^4 wahlweise substituiertes Cycloalkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes (Phenyl substituiertes Phenyl) oder wahlweise substituiertes (Phenyl substituiertes Heroaryl) ist;

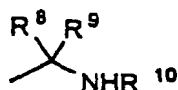
worin Cycloalkyl ein nicht-aromatisches mono- oder multicyclisches Ringsystem mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen ist,

worin wahlweise substituiert Halogen, Alkoxy, Y^1Y^2N -Alkyl-, Y^1Y^2NCO - und Oxo ($O=$) ist, worin Heteroaryl ein Rest aus der Gruppe von Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrazolyl, Furazanyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Chinoxalinyll, Phthalazinyl, Imidazo[1,2-a]pyridin, Imidazo[2,1-b]thiazolyl, Benzofurazanyl, Indolyl, Azaindolyl, Benzimidazolyl, Benzothienyl, Chinolinyll, Imidazolyl, Thienopyridyl, Chinazolinyll, Thienopyrimidyl, Pyrrolopyridyl, Imidazopyridyl, Isochinolinyll, Benzoazaindol und 1,2,4-Triazinyl ist,

worin Y^1Y^2N - ein Rest aus der Gruppe von Amino, Methylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Pyrrolidin, Piperidin, Benzylamino und Phenethylamino ist,

R^7 Wasserstoff darstellt;

Z^3 Dihydropyridin, Tetrahydropyridin oder Piperidin bedeutet, worin Dihydropyridin, Tetrahydropyridin und Piperidin unsubstituiert oder durch einen Rest der Formel



substituiert ist, worin R^{10} Wasserstoff, $HO-$, oder $R^{12}O_2C-$ darstellt, und R^8 und R^9 Wasserstoff oder zusammengekommen $=NR^{11}$ sind, und R^{11} Wasserstoff bedeutet;

worin R^{12} Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette darstellt, welche linear oder verzweigt sein kann, oder

ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin

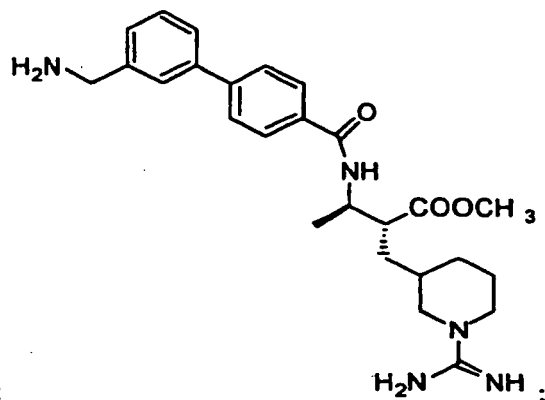
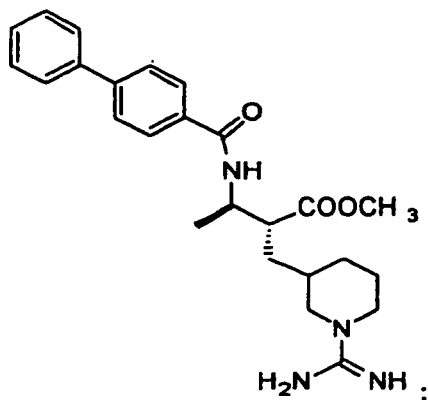
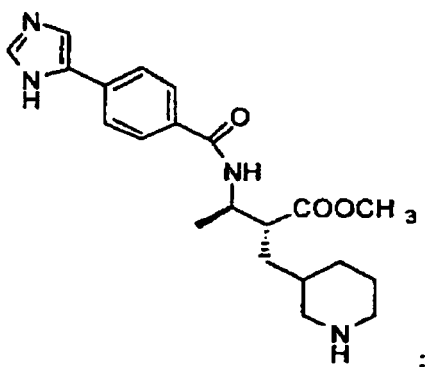
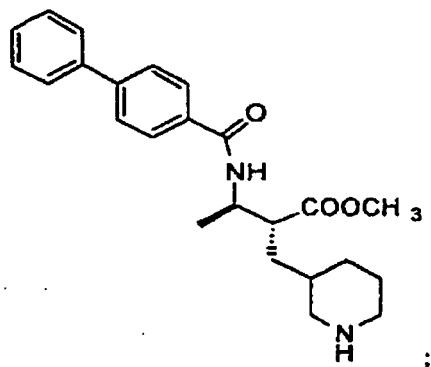
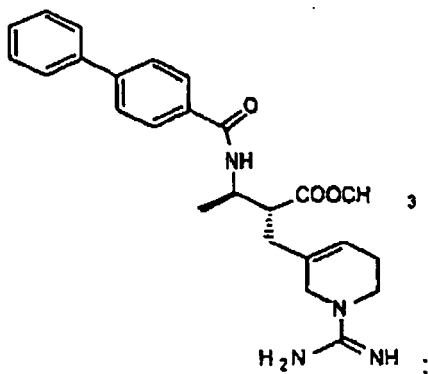
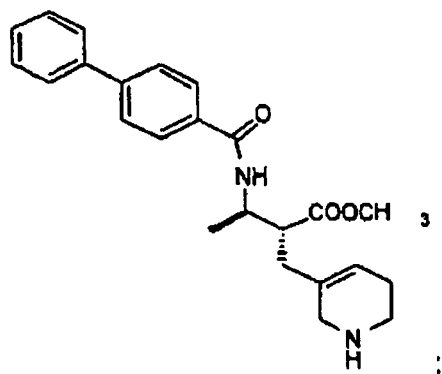
R^8 und R^9 zusammengekommen $=NR^{11}$ darstellen; R^{10} und R^{11} unabhängig Wasserstoff, $HO-$, oder $R^{12}O_2C-$ sind und R^{12} wie in Anspruch 1 definiert ist.

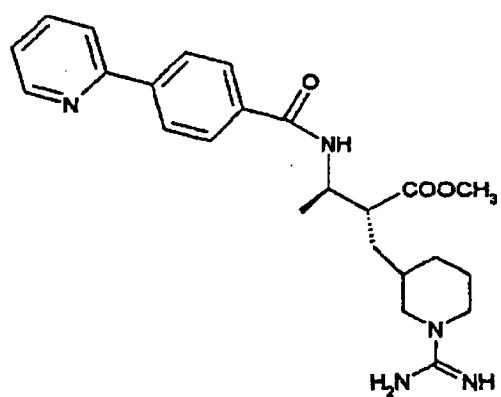
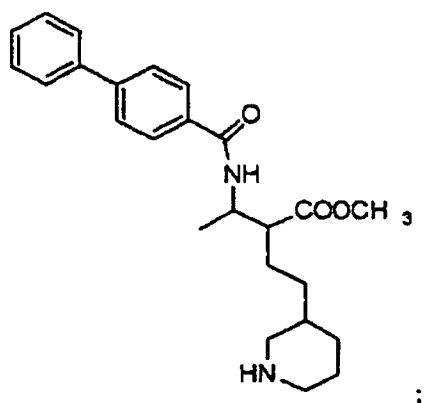
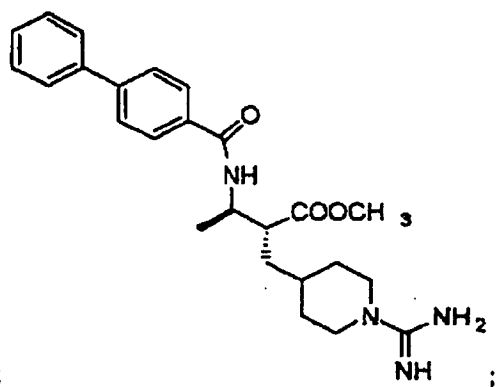
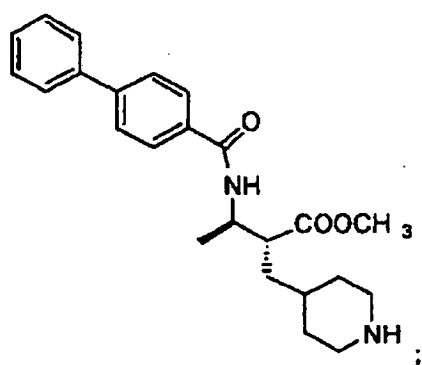
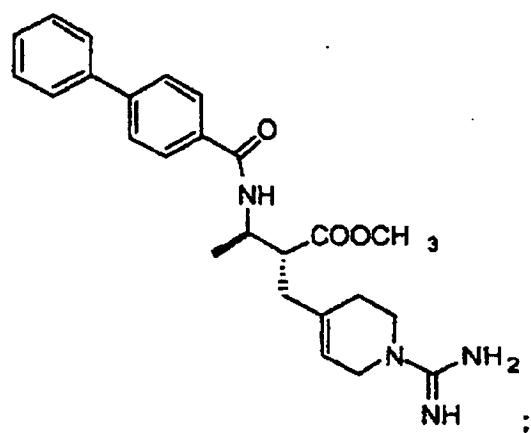
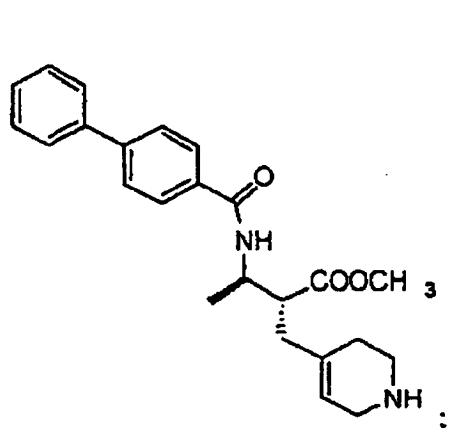
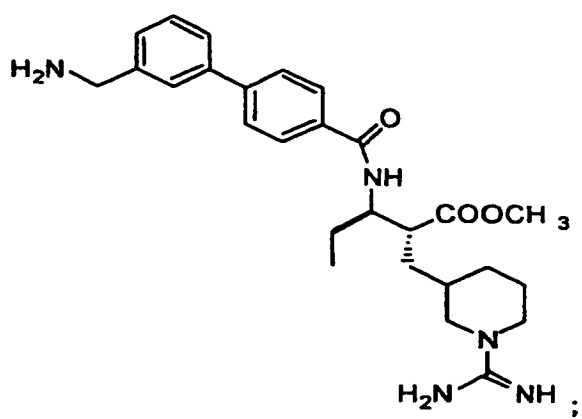
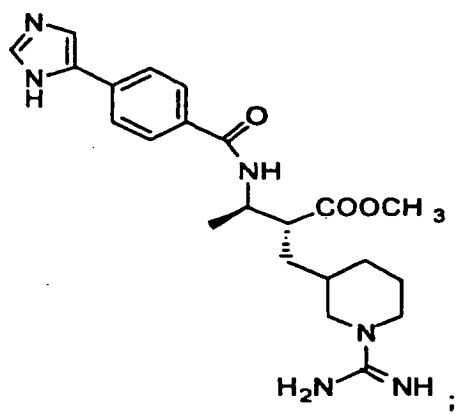
3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R^8 und R^9 Wasserstoff sind.

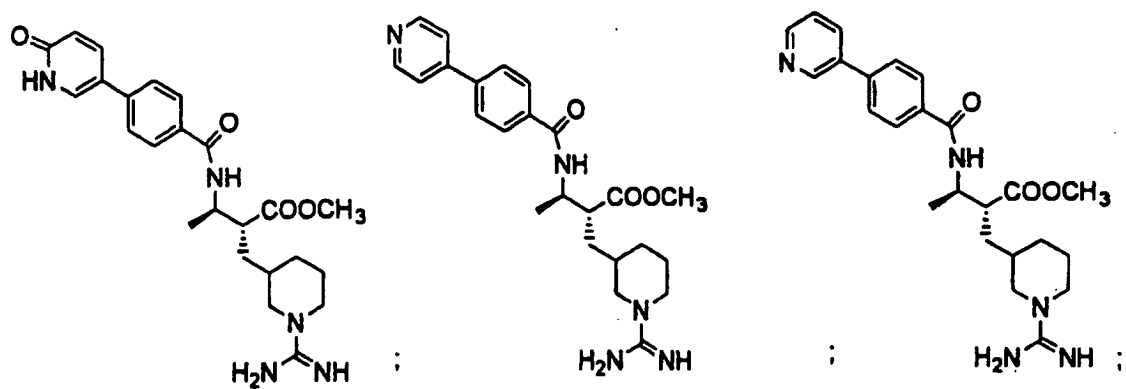
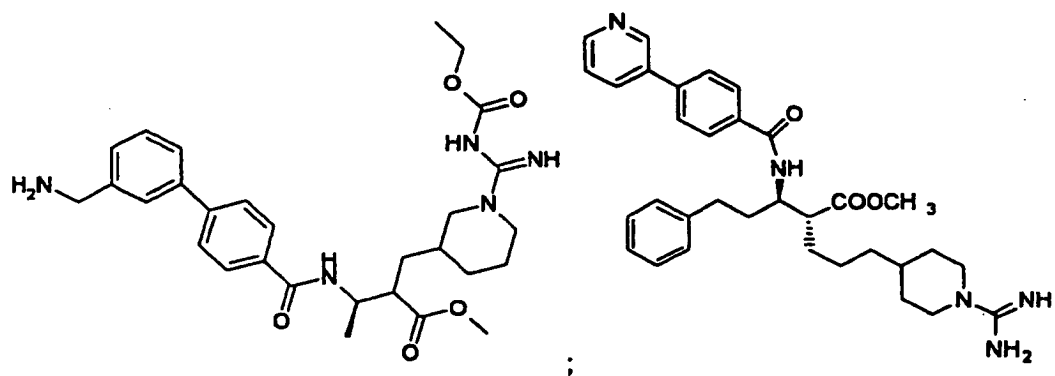
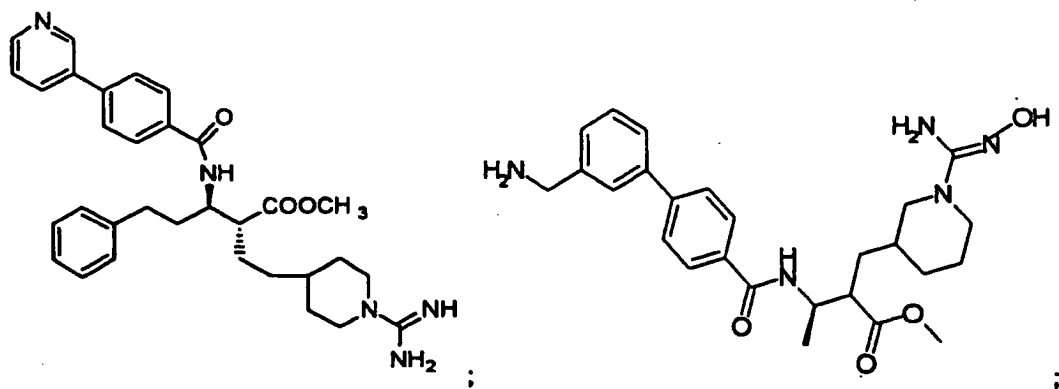
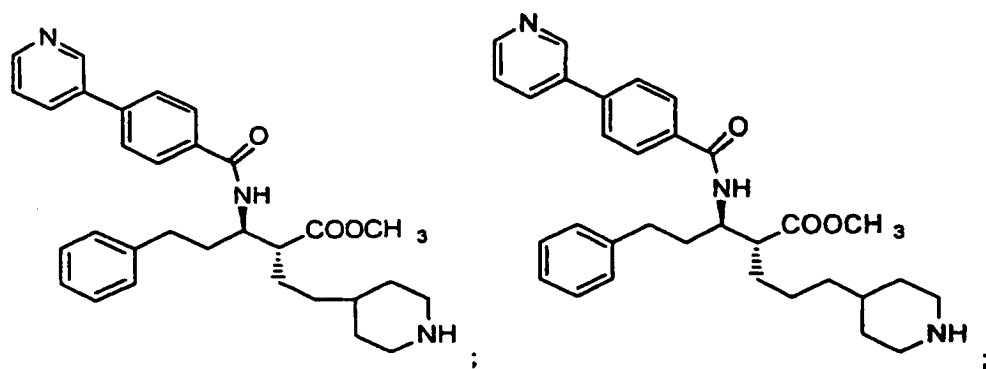
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin n 1 beträgt.

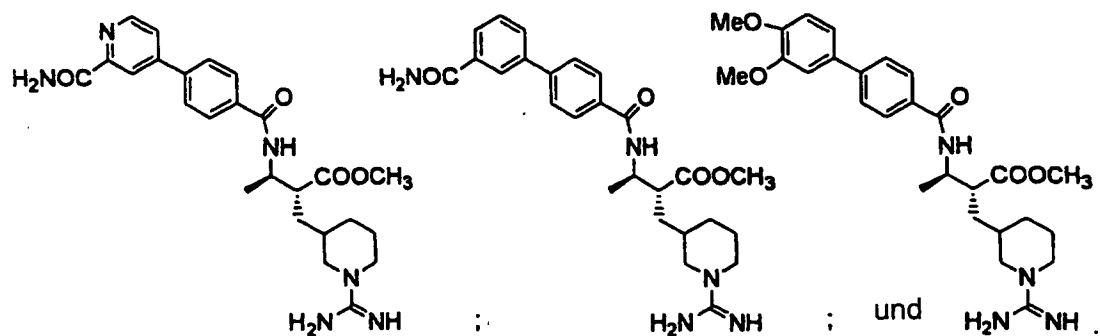
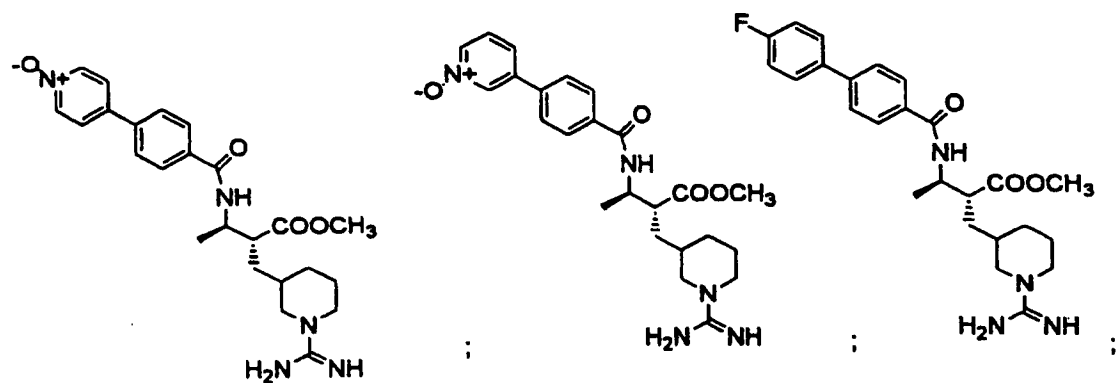
5. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z^3 durch eine Amidinogruppe in der Meta- oder Parastellung des Ringsystems von Z^3 in Bezug auf die Stellung der Bindung von Z^3 an den Rest des Moleküls substituiert ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, welche



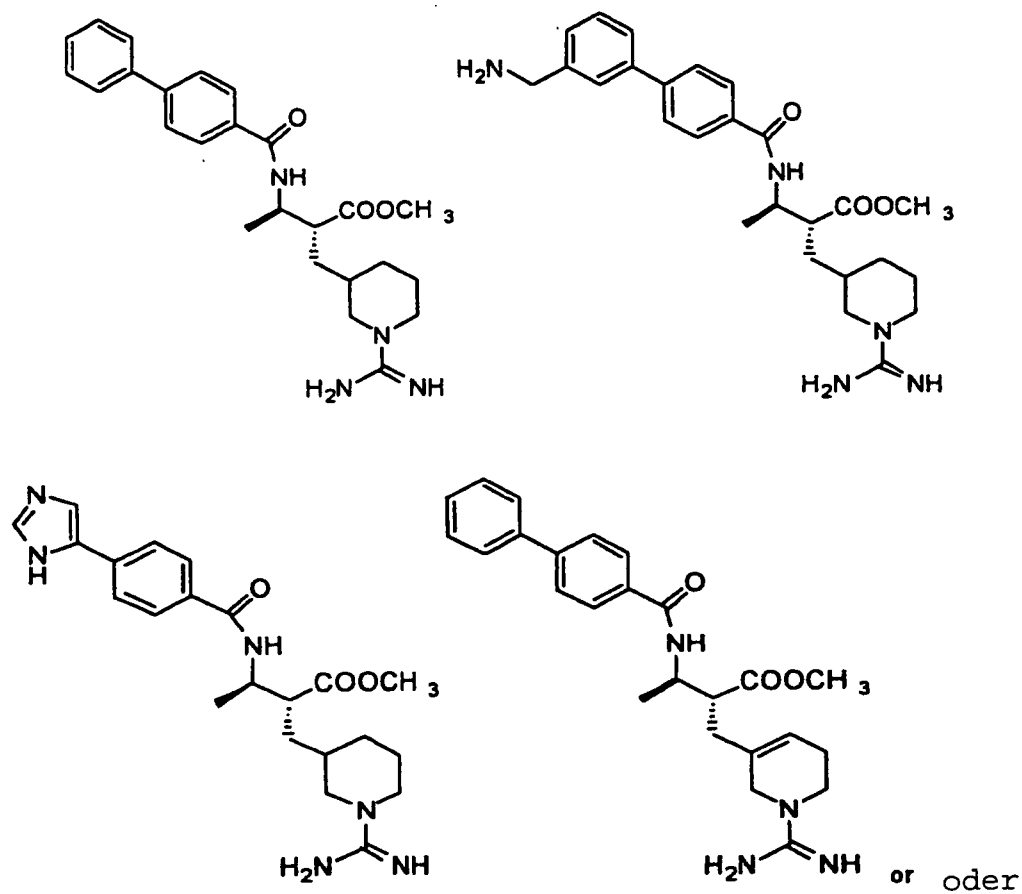


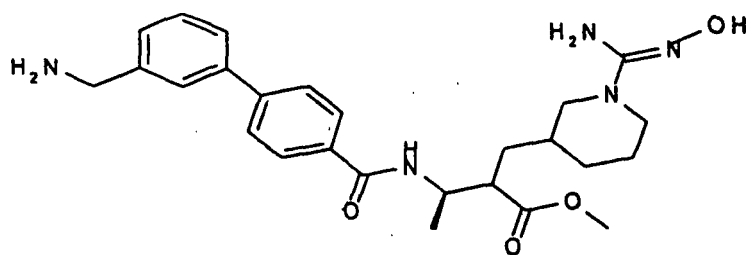




ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, welche





ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch annehmbare Menge der Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I, wie sie in den Ansprüchen 1 bis 7 beansprucht ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina, Thromboembolie, akutem Gefäßverschuß, verbunden mit thrombolytischer Therapie und perkutaner transluminaler koronarer Angioplastik, transienten ischämischen Attacken, Schlaganfall, intermittierendem Hinken und Bypass-Transplantation der koronaren oder peripheren Arterien, oder zur Vermeidung der Verengung des Gefäßlumens (Restenose), venöser Vaskularisation, pathologischer Thrombenbildung, die häufig in den Venen der unteren Extremitäten auf eine Abdominal-, Knie- und Hüftoperation folgend auftritt, tiefer Venenthrombose oder einer systemischen disseminierten intravaskulären Koagulopathie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen