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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Oktober 2011 (20.10.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/128421 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/055965

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. April 2011 (14.04.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10305396.3 16. April 2010 (16.04.2010) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SCHOENAFINGER, Karl** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **STEINHAGEN, Henning** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHEIPER, Bodo** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEINELT, Uwe** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WEHNER, Volkmar** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HERRMANN, Matthias** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwalt: **KUJATH, Eckard**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

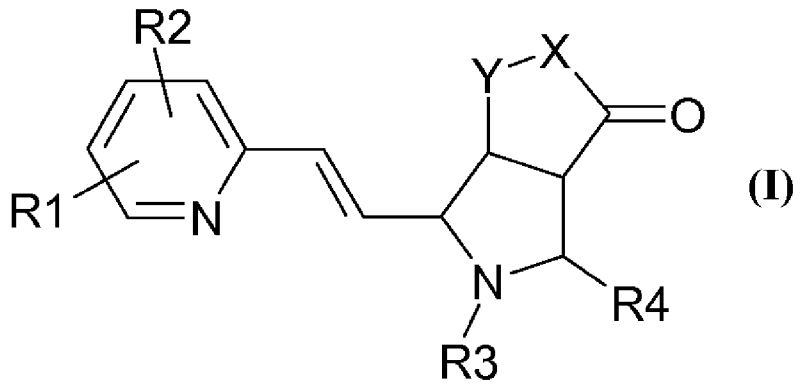
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) Title: TRICYCLIC PYRIDYL-VINYL PYRROLES AS PAR1 INHIBITORS

(54) Bezeichnung : TRIZYKLISCHE PYRIDYL-VINYL-PYRROLE ALS PAR1-INHIBITOREN



(I)

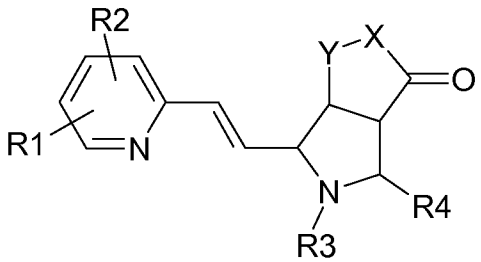
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula I, where R1, R2, R3, R4, X and Y have the meanings denoted in the claims. The compounds of formula I have antithrombotic activity and in particular inhibit the protease-activated receptor 1 (PAR1). The invention further relates to a method for producing the compound of formula I and to the use thereof as a pharmaceutical product.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, wobei R1, R2, R3, R4, X und Y die in den Ansprüchen bezeichnete Bedeutung haben. Die Verbindungen der Formel I habenantithrombotische Aktivität und 10 inhibieren insbesondere den Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR1). Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 2011/128421 A1

Trizyklische Pyridyl-vinyl-pyrrole als PAR1-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



I

wobei R1, R2, R3, R4, X und Y die unten bezeichnete Bedeutung haben. Die Verbindungen der Formel I haben antithrombotische Aktivität und inhibieren insbesondere den Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR1). Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und deren Verwendung als Arzneimittel.

Der Protease-aktivierte Rezeptor 1 (PAR1) ist ein Thrombin Rezeptor, der zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gehört. Das Gen für PAR1 liegt auf Chromosom 5q13, besteht aus zwei Exonen und deckt eine Region von etwa 27 kb ab. PAR1 wird unter anderem in Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Neuronen und humanen Blutplättchen exprimiert. Auf Blutplättchen ist PAR1 ein wichtiger Rezeptor der Signalübertragung welcher an der Initiation der Aggregation von Blutplättchen beteiligt ist. Die Aktivierung der PARs erfolgt über die proteolytische Abspaltung eines Teils des N-Terminus der PARs, wodurch eine neue N-terminale Sequenz freigelegt wird, die dann den Rezeptor aktiviert (M. D. Hollenberg et al., Pharmacol. Rev. 54:203-217, 2002).

Die Blutgerinnung ist ein für das Überleben von Säugetieren wesentlicher Vorgang der Kontrolle des Blutstroms. Der Vorgang der Gerinnung und der nachfolgenden Auflösung des Gerinnsels nach erfolgter Wundheilung setzt nach einer Gefäßschädigung ein und lässt sich in vier Phasen einteilen:

1. Die Phase der vaskulären Konstriktion: Hierdurch wird der Blutverlust in das geschädigte Areal vermindert.

2. Die nächste Phase ist die der Plättchenadhäsion an das freigelegte Kollagen im Subendothel. Diese primäre Adhäsion an die Matrix aktiviert die Plättchen, die daraufhin verschiedene Aktivatoren sekretieren, die zur Verstärkung der Aktivierung führen. Diese Aktivatoren stimulieren zudem die weitere Rekrutierung neuer Plättchen zum Ort der Gefäßschädigung und fördern die Plättchenaggregation. Die Plättchen aggregieren an der Stelle des Gefäßwandschadens und bilden ein noch lockeres Plättchengerinnsel. Weiterhin führt die Aktivierung der Plättchen zur Präsentation von Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol entlang der Zellmembranoberflächen. Die Exposition dieser Phospholipide ist zur Bindung und Aktivierung von Multienzymkomplexen der Blutgerinnungskaskade essentiell.

3. Das anfänglich noch lockere Plättchenaggregat wird durch Fibrin vernetzt. Wenn der Thrombus lediglich Plättchen und Fibrin enthält, handelt es sich um einen weißen Thrombus. Sind zusätzlich rote Blutkörperchen vorhanden, handelt es sich um einen roten Thrombus.

4. Nach Wundheilung wird der Thrombus durch die Einwirkung des Proteins Plasmin aufgelöst.

Zwei alternative Wege führen zur Bildung eines Fibringerinnsels, der intrinsische und der extrinsische Weg. Diese Wege werden durch unterschiedliche Mechanismen eingeleitet, in späterer Phase konvergieren sie jedoch zu einer gemeinsamen Wegstrecke der Gerinnungskaskade. Die Bildung eines roten Thrombus oder eines Gerinnsels auf dem Boden einer Gefäßwandabnormität ohne Wunde ist das Resultat des intrinsischen Weges. Die Fibringerinnselbildung als Antwort auf einen Gewebsschaden oder eine Verletzung ist das Resultat des extrinsischen Weges. Beide Wege beinhalten eine größere Anzahl von Proteinen, die als Gerinnungsfaktoren bekannt sind.

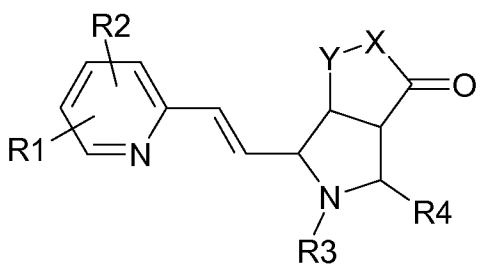
Der intrinsische Weg erfordert die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, X, XI und XII sowie Präkallekrein, hochmolekulares Kininogen, Calciumionen und Phospholipide aus Plättchen. Jedes dieser Proteine führt zur Aktivierung des Faktors X. Der intrinsische Weg wird eingeleitet, wenn Präkallekrein, hochmolekulares Kininogen Faktor XI und XII an eine negativ geladene Oberfläche binden. Dieser Moment wird als Kontaktphase bezeichnet. Die Exposition gegenüber einem Gefäßwandkollagen ist der primäre Stimulus der Kontaktphase. Resultat der Vorgänge der Kontaktphase ist die Umwandlung von Präkallekrein in Kallekrein, das wiederum den Faktor XII aktiviert. Faktor XIIa hydrolysiert weiteres Präkallekrein zu Kallekrein, so dass eine Aktivierung die Folge ist. Mit zunehmender Aktivierung von Faktor XII kommt es zur Aktivierung des Faktors XI, der zu einer Freisetzung von Bradykinin, einem Vasodilatator führt. Dadurch kommt es zur Beendigung der initialen Phase der Vasokonstriktion. Bradykinin entsteht aus dem hochmolekularen Kininogen. In Anwesenheit von Ca^{2+}-Ionen aktiviert der Faktor XIa den Faktor IX. Faktor IX ist ein Proenzym, das Vitamin-K abhängige, c-Karboxiglutamat (GLA)-Reste enthält. Die Serinproteaseaktivität kommt nach Bindung von Ca^{2+}-Ionen an diese GLA-Reste zum Tragen. Mehrere der Serinproteasen der Blutgerinnungskaskade (Faktoren II, VII, IX und X) enthalten derartige Vitamin-K-abhängige GLA-Reste. Faktor IXa spaltet den Faktor X und führt zur Aktivierung zum Faktor Xa. Voraussetzung für die Bildung von Faktor IXa ist die Bildung eines Proteasekomplexes aus von Ca^{2+}-Ionen und den Faktoren VIIIa, IXa und X an der Oberfläche aktivierter Plättchen. Eine der Reaktionen aktivierter Plättchen ist die Präsentation von Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol entlang der Oberflächen. Die Exposition dieser Phospholipide macht erst die Bildung des Proteasekomplexes möglich. Faktor VIII hat in diesem Vorgang die Funktion eines Rezeptors für die Faktoren IXa und X. Faktor VIII stellt daher einen Cofaktor in der Gerinnungskaskade dar. Die Aktivierung des Faktors VIII mit Bildung des Faktors VIIIa, dem eigentlichen Rezeptor, bedarf nur einer minimalen Menge von Thrombin. Mit Zunahme der Konzentration von Thrombin wird der Faktor VIIIa schließlich durch Thrombin weiter gespalten und inaktiviert. Diese duale Aktivität des Thrombins in Bezug zum Faktor VIII führt zu einer Selbstbegrenzung der Proteasekomplexbildung und damit zu einer Eingrenzung der Blutgerinnung.

Bei der Aktivierung von humanen Blutplättchen durch Thrombin spielen PAR1 und PAR4 eine zentrale Rolle; die Aktivierung dieser Rezeptoren führt in Blutplättchen zu morphologischen Veränderungen, Freisetzung von ADP und Aggregation der Blutplättchen (S.Brass, Nature 413:26-27, 2001).

Inhibitoren von PAR1 werden beispielsweise in EP 1391451, EP 1391452, US 6063847, US 2004/152736, US 2004/176418, US 2004/192753, US 2005/267155, US 2006/063847, US 2006/079684, US 2007/149518, US 2007/232635, US 6326380, WO 99/26943, WO 01/96330, WO 03/089428, WO 2006/076564, WO 2006/105217 und WO 2008/042422 beschrieben.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I eine hohe spezifische Inhibierung des Protease-aktivierten Rezeptors 1 zeigen. Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher für die prophylaktische als auch für die therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Beispiele solcher Erkrankungen sind Thrombose, tiefe Venen-thrombose, Lungenembolien, Gehirninfarkt, Herzinfarkt, Bluthochdruck, entzündliche Erkrankungen, Rheuma, Asthma, Glomerulonephritis oder Osteoporose. Die Verbindungen der Formel I können zur Sekundär-Prävention eingesetzt werden und eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie. Die Verbindungen der Formel I sind auch in Kombination mit Wirkstoffen einsetzbar, die über andere antithrombotische Prinzipien als PAR1 wirken.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I,



I

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

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl stehen, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind, oder
R1 und R2 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1, 2 oder 3 dieser Atome durch N-, O- oder S-Atome ersetzt sind, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert ist;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1 oder 2 dieser Atome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -NH-R7, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2, CH-CH_3 oder $C(CH_3)_2$ steht;

R5 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-OH, Aryl oder Hetaryl steht,

R7 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-OH, Aryl oder Hetaryl steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl, -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl oder C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl steht;

wobei unter dem Begriff "Hetaryl" Ringsysteme verstanden werden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl stehen, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$ oder -CF_3 substituiert sind, oder

R1 und R2 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen Ring bilden, wobei das bicyclische Ringsystem, das aus diesem Ring und dem R1 und R2 tragenden Pyridinring besteht, ausgewählt ist aus der Gruppe Chinolin und Isochinolin;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1 oder 2 dieser Atome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyridopyrazine, Pyridopyridine, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, [1,2]-Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol oder Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R5 für Wasserstoff, C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl steht;

wobei unter dem Begriff "Hetaryl" Ringsysteme verstanden werden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Br, F, Cl, Aryl oder Hetaryl stehen, wobei Hetaryl ausgewählt wird aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrolyl, Thienopyridinyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F,

Cl, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$ oder -CF_3 substituiert sind;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol und Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl steht.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, Br, Thienyl oder Phenyl stehen, wobei Thienyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder einfach oder zweifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -O-Methyl oder -CF_3 substituiert sind;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol und Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl steht.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, Br, Thienyl oder Phenyl stehen, wobei Thienyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder einfach oder zweifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -O-Methyl oder -CF_3 substituiert sind;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin und [1,3]Thiazol, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, Phenyl oder C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist;

X für N-R6 steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl steht.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, ausgewählt aus folgenden Verbindungen:

4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,

4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,

4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,

7-Hydroxy-2-methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrrolizin-1,3-dion,

2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]-indolizin-1,3-dion,

2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrrolizin-1,3-dion,

(8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-1,3-dioxo-decahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-5-carbonsäure-tert-butylester,
(S)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
(R)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
6-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-8-methyl-hexahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-dion,
2-Ethyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
5-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-methyl-tetrahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[1,2-c]thiazol-6,8-dion,
2-Methyl-4-{(E)-2-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
2-Methyl-4-{(E)-2-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(2-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
2-Methyl-4-[(E)-2-(5-thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-3a,4,6,9,9a,9b-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
2-Cyclopropyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion, und
8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-1,3-dion.

Unter dem Begriff "Alkyl", "-(C_1-C_6)-Alkyl" und "-(C_1-C_4)-Alkyl" werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und die 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatome bzw. 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutyl oder Neohexyl. Bevorzugt enthält -(C_1-C_6)-Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Unter dem Begriff "-O-Alkyl", "-O-(C_1-C_6)-Alkyl" und "-O-(C_1-C_4)-Alkyl" werden Alkoxyreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und die 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatome bzw. 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthalten, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, 1-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 1-Hexoxy, 2-Hexoxy oder 3-Hexoxy. Bevorzugt enthält -O-(C_1-C_6)-Alkyl 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Unter dem Begriff "-(C_3-C_7)-Cycloalkyl" werden 3-gliedrige bis 7-gliedrige Monocyclen verstanden wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, unter dem Begriff "-(C_3-C_6)-Cycloalkyl" 3-gliedrige bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "Aryl" werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Phenylreste und Naphthylreste, insbesondere Phenylreste, sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff "Hetaryl" werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl,

Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrolyl, Thienopyridinyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl.

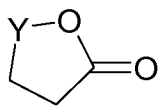
Unter dem Begriff "R3 und R4 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1 oder 2 dieser Atome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind" werden Ringsysteme verstanden wie Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyridopyrazine, Pyridopyridine, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin,

Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydropyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol, Thiazolin oder Thiazolidin.

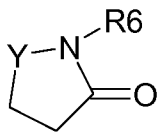
Unter dem Begriff "R1 und R2 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1, 2 oder 3 dieser Atome durch N-, O- oder S-Atome ersetzt sind" werden beispielsweise die folgenden bicyclischen Ringsysteme, die aus diesem Ring und dem R1 und R2 tragenden Pyridinring bestehen, verstanden: Chinolin, 6,7-Dihydro-5H-[1]pyrindin, [1,3]Dioxolo[4,5-b]pyridin, Furo[3,2-b]pyridin, Isochinolin, [1,7]Naphthyridin, Pyridopyrazine, Pyrido[2,3-c]pyridazin, Pyridopyridine, Pyrido[2,3-d]pyrimidin, 5H-[1]Pyrindin, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin, 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin oder Thieno[3,2-b]pyridin.

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

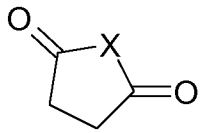
Unter dem Begriff "X für O steht", das heißt "X für Sauerstoff oder ein Sauerstoffatom steht", wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



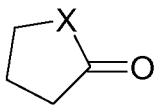
Unter dem Begriff "X für N-R6 steht" wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



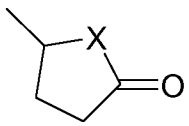
Unter dem Begriff "Y für C(O) steht" wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



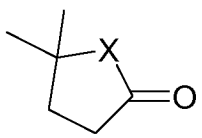
Unter dem Begriff "Y für CH_2 steht" wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



Unter dem Begriff "Y für $CH\text{-}CH_3$ steht" wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



Unter dem Begriff "Y für $C(CH_3)_2$ steht" wird der folgende Teilring der Formel I verstanden:



Funktionelle Gruppen in den Verbindungen der Formel I und den zu ihrer Herstellung verwendeten Intermediaten, beispielsweise Amino- oder Carboxylgruppen, können durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind beispielsweise die tert-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phthaloylgruppe sowie die Trityl- oder Tosylschutzgruppe. Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind

beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P. J., Protecting Groups (2004), 3rd Ed., Thieme). Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen.

In einer Ausführungsform der Erfindung sind R1 und R2 gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind. In einer anderen Ausführungsform sind R1 und R2 gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl, wobei Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind. In einer anderen Ausführungsform sind R1 und R2 gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl, wobei Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -O-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind. In einer anderen Ausführungsform sind R1 und R2 gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl, wobei Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -O-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind. In einer anderen Ausführungsform sind R1 und R2 gleich oder verschieden und stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl, wobei Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder

dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert sind.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht eine der Gruppen R1 und R2 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl oder Halogen, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl oder Halogen, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff oder Halogen, und die andere der Gruppen R1 und R2 steht in einer Ausführungsform für -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl, in einer anderen Ausführungsform für -(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl, in einer anderen Ausführungsform für Aryl oder Hetaryl, in einer anderen Ausführungsform für Phenyl, wobei das für die andere der Gruppen R1 und R2 stehende Alkyl, -O-Alkyl, Aryl, Phenyl oder Hetaryl in einer Ausführungsform jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -OH, -NH_2, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -OCF_3, -SCF_3 oder -CF_3 substituiert ist, in einer anderen Ausführungsform unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -OCF_3 oder -CF_3 substituiert ist, in einer anderen Ausführungsform unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br oder -(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht für R1 oder R2 stehendes Aryl für Phenyl, und in einer anderen Ausführungsform steht für R1 oder R2 stehendes Hetaryl für Thienyl, wobei Phenyl und Thienyl unsubstituiert oder wie angegeben substituiert sein können. In einer Ausführungsform der Erfindung sind substituierte Gruppen, die für R1 oder R2 stehen, durch einen oder zwei der angegebenen Substituenten substituiert, die gleich oder verschieden sein können.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, gesättigt oder enthält eine

oder zwei Doppelbindungen im Ring, in einer anderen Ausführungsform ist er gesättigt oder enthält eine Doppelbindung im Ring, in einer anderen Ausführungsform ist er gesättigt, in einer anderen Ausführungsform enthält er eine Doppelbindung im Ring. In einer Ausführungsform ist der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, ein 5-gliedriger bis 6-gliedriger Ring, in einer anderen Ausführungsform ist er ein 5-gliedriger Ring, in einer anderen Ausführungsform ist er ein 6-gliedriger Ring. In einer Ausführungsform besteht der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, abgesehen von dem die Gruppe R3 tragenden Stickstoffatom nur aus Kohlenstoffatomen oder es ist eines der Ring-Kohlenstoffatome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt, in einer anderen Ausführungsform besteht der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, abgesehen von dem die Gruppe R3 tragenden Stickstoffatom nur aus Kohlenstoffatomen. Wenn in dem Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, einschließlich des die Gruppe R3 tragenden Stickstoffatoms mehr als ein Ring-Heteroatom vorhanden ist, befinden sich in einer Ausführungsform der Erfindung zwei Ring-Heteroatome nicht in benachbarten Ringpositionen. Wenn Ring-Kohlenstoffatome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind, sind sie in einer Ausführungsform ersetzt durch O, S oder N-R5, in einer anderen Ausführungsform durch O oder S, in einer anderen Ausführungsform durch O, in einer anderen Ausführungsform durch S, in einer anderen Ausführungsform durch S, SO oder SO_2, in einer anderen Ausführungsform durch N-R5. In einer Ausführungsform ist der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, ein Pyrrolidinring, Piperidinring, Tetrahydropyridinring, Thiazolidinring, Oxazolidinring, Thiomorpholinring, Morpholinring oder Piperazinring, in einer anderen Ausführungsform ein Pyrrolidinring, Piperidinring, Thiazolidinring, Oxazolidinring, Thiomorpholinring, Morpholinring oder Piperazinring, in einer anderen Ausführungsform ein Pyrrolidinring, Piperidinring, Thiazolidinring, Morpholinring oder Piperazinring, in einer anderen Ausführungsform ein Pyrrolidinring, Piperidinring, Thiazolidinring oder Morpholinring, in einer anderen Ausführungsform ein

Pyrrolidinring oder Piperidinring, die alle unsubstituiert oder wie angegeben substituiert sein können.

In einer Ausführungsform ist der Ring, den R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, bilden, unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -NH-R7, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert, in einer anderen Ausführungsform ist er unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert, in einer in einer anderen Ausführungsform ist er unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl oder-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert, in einer anderen Ausführungsform ist er unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, oder -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht X für N-R6, in einer anderen Ausführungsform für O.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht Y für C(O), CH_2 oder $C(CH_3)_2$, in einer anderen Ausführungsform für C(O) oder $C(CH_3)_2$, in einer anderen Ausführungsform für C(O), in einer anderen Ausführungsform für CH_2 oder $C(CH_3)_2$.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht R5 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_2-C_4)-Alkyl-OH, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_6)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_6)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff oder -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung steht R7 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl oder -(C_1-C_6)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl oder -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff oder -(C_1-C_6)-Alkyl.

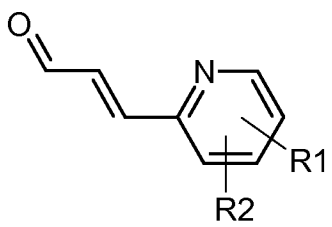
In einer Ausführungsform der Erfindung steht R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, in einer anderen Ausführungsform für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, in einer anderen Ausführungsform für -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl, in einer anderen Ausführungsform für -(C_1-C_6)-Alkyl oder -(C_3-C_7)-Cycloalkyl, in einer anderen Ausführungsform für -(C_1-C_6)-Alkyl. In einer Ausführungsform ist für R6 stehendes -(C_3-C_7)-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, in einer anderen Ausführungsform Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl, in einer anderen Ausführungsform Cyclopropyl oder Cyclobutyl, in einer anderen Ausführungsform Cyclopropyl.

Die Erfindung betrifft alle Kombinationen von Definitionen der Verbindungen der Formel I und einer oder mehrerer der beschriebenen Ausführungsformen, wie auch alle Kombinationen von Definitionen der Verbindungen der Formel I und einer oder mehrerer der beschriebenen Ausführungsformen und/oder einer oder mehrerer der beschriebenen spezifischen Bedeutungen, die eine Gruppe in den Verbindungen der Formel I haben kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren oder tautomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, nach dem die Verbindungen der Formel I, ihre stereoisomeren oder tautomeren Formen oder ihre

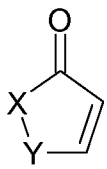
physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden können und das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,

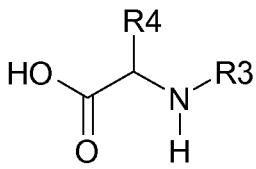


II

wobei die Reste R1 und R2 wie in Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel III und einer Verbindung der Formel IV,



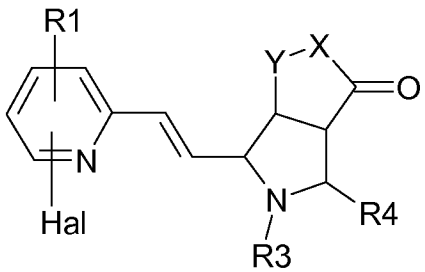
III



IV

wobei die Reste X, Y, R3 und R4 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei 20°C bis 120°C zu einer Verbindung der Formel I umsetzt; oder

b) eine Verbindung der Formel V



V

wobei die Reste X, Y, R1, R3 und R4 wie in Formel I definiert sind und Hal die Bedeutung Chlor, Brom, Iod oder Triflat (Trifuormethansulfonyloxy) hat, mit einer

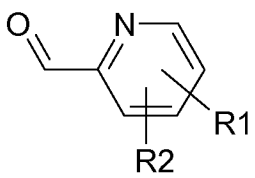
Verbindung der Formel R2-B(OH)$_2$ oder einem Derivat davon in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Metallkatalysators in einem geeigneten Lösemittel oder Lösemittelgemisch zu einer Verbindung der Formel I umsetzt; oder

c) eine Verbindung der Formel I, worin X die Bedeutung NH hat, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart einer Base in einem geeigneten inerten Lösemittel bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, worin X die Bedeutung N-R6 hat und R6 -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl bedeutet; oder

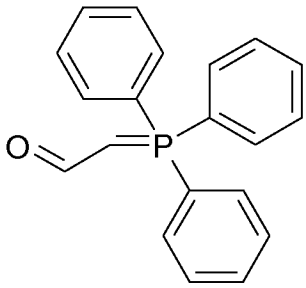
d) die nach den Verfahren a) bis c) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen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

e) die nach den Verfahren a) bis d) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert, oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt, oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in ein physiologisch verträgliches Salz umwandelt.

Die Verbindungen der Formel II können hergestellt werden durch Umsetzung eines Aldehyds der Formel VI mit einer Verbindung der Formel VII



VI



VII

oder einem anderen geeigneten Phosphorylid-Reagenzien in einem geeigneten Lösemittel und ggf. bei erhöhter Temperatur. Aldehyde der Formel VI sind entweder kommerziell erhältlich oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. So kann man beispielsweise halogensubstituierte Pyridinaldehyde in Gegenwart von geeigneten Übergangsmetallkatalysatoren wie Palladium oder Nickel und deren Phosphankomplexen mit Borsäurederivaten umsetzen zu Alkyl-, Aryl- und Hetaryl-substituierten Derivaten der Formel VI.

Saure oder basische Verbindungen der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, insbesondere pharmazeutisch akzeptable Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze oder Hydrochloride, Sulfate, Hemisulfate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren wie Lactate, Citrate, Tartrate, Acetate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Maleinate oder Palmoate. Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Enthalten Verbindungen der Formel I saure Funktionalität, so lassen sich mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethylamin oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze bilden. Basische Gruppen der Verbindungen der Formel I, bilden mit Säuren Säureadditionssalze. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch

organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzolsulfon-, Cyclohexylamidosulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron-, Palmitin- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Verbindungen der Formel I können mehrere asymetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Form von Diastereomeren oder Enantiomeren oder Gemischen derselben auftreten. Sofern die Verbindung der Formel I als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemisch anfällt, kann sie in die reinen Stereoisomeren getrennt werden, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, kann auch eine fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze durchgeführt werden. Als chirale Stationärphasen für die dünnschichtchromatographische oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L-und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L-Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen

Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-Funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide überführen, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäurerestes oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereoreine oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literaturbekannten Verfahren enantiomerenrein oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, dass in der Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomerentrennung oder Diastereomerentrennung auf früher Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, dass zweistufig oder mehrstufig vorgegangen wird.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel und pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren oder tautomeren Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirkstoffen und Hilfsstoffen. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Verbindung der Formel I und/oder alle

stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, zur Verwendung als Pharmazeutikum oder Wirkstoff in einem Arzneimittel.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Prophylaxe, Sekundär-Prävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung des Protease-aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) behandelbar sind. So eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine chronische Behandlung in einer Langzeittherapie. Die Verbindungen der Formel I können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, den akuten Schlaganfall oder dessen Sekundärprevention, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. Verbindungen der Formel I können eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen zu reduzieren. Verbindungen der Formel I eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen.

Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen. Störungen des hämostatischen Systems (beispielsweise Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen, sowie bei entzündlichen und degenerativen Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose. Verbindungen der Formel I eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.
Weitere Indikationen für den Einsatz der Verbindungen der Formel I sind fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome (ARDS) und des Auges wie Fibrinablagerungen nach Augenoperationen. Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

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

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

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Überzugsmittel, Quellungsmittel, Gleitmittel oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler

Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumenöl, Erdnussöl oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser und einwertige oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

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

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

Verbindungen der Formel I können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulanzien und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art), anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des Blutzuckers, Lipidsenkern und Antiarrhythmika verabreicht werden. Als Plättchenaggregationshemmer kommen dabei Cyclooxygenase 1-Inhibitoren wie Aspirin, irreversible $P2Y_{12}$-Antagonisten wie Clopidogrel oder Prasugrel, reversible $P2Y_{12}$-Antagonisten wie Cangrelor oder AZD6140 und Thromboxan

A_2/Prostaglandin H_2-Antagonisten wie Terutroban in Frage. Additive Effekte der PAR1-Blockade in Kombination mit $P2Y_{12}$-Blockade konnten beispielsweise gezeigt werden (M. Chintala et al., Eur. Heart J. 28 (Abstract Supplement 1): 188, 2007).

Beispiele

Die hergestellten Verbindungen wurden in der Regel durch spektroskopische und chromatographische Daten, im speziellen Massenspektren (MS) und HPLC-Retentionszeiten (Rt; in min) charakterisiert, welche durch kombinierte, analytische HPLC/MS-Charakterisierung (LC/MS) erhalten wurden. In der MS-Charakterisierung ist, in der Regel die Massennummer (m/z) des Peaks des Molekülions (M, bzw. M^+) oder eines verwandten Ions wie des Ions M+1 (bzw. $M+1^+$; protoniertes Molekülion $M+H^+$), welches sich abhängig von der Ionisierungsmethode die benutzt wurde gebildet hat, angegeben. Im allgemeinen wurde die Ionisationsmethode Elektrospray-Ionisation (ESI) benutzt. Folgende LC/MS-Methoden wurden benutzt:

Methode D

Säule: YMC J'sphere ODS H80 20x2,1 mm 4 µm

Lösungsmittel: MeCN:H_2O + 0.05% TFA (Fluss 1 mL/min)

Gradient: von 4:96 (0 min) bis 95:5 (2 min) bis 95:5 (2,4 min) bis 96:4 (2,45 min)

Ionisation: ESI^+

Methode J

Säule: Luna C18 10x2 mm 3 µm

Lösungsmittel: MeCN + 0.05% TFA:H_2O + 0.05% TFA (Fluss 1,1 mL/min)

Gradient: 7:93 (0 min) bis 95:5 (1,2 min) bis 95:5 (1,4 min) bis 7:93 (1,45 min)

Ionisation: ESI^+

Weiterhin erfolgte eine Charakterisierung der Verbindungen durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen. Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer und

wird mit "vom Lösungsmittel befreit", "eingeengt", "abgedampft" oder "Lösungsmittel entfernt" umschrieben. Die Umsetzungen fanden in Standard-Reaktionsapparaturen wie Einhalskolben oder Mehrhalskolben statt, die wenn nicht anders beschrieben, dem Bedarf angemessen 5 ml bis 2000 ml Volumen fassten und je nach Anforderung mit Septum, Stopfen, Kühler, Rührer oder anderen Ausrüstungsgegenständen bestückt waren. Wenn nicht anders erwähnt, fanden alle Reaktionen unter Argon als Schutzgas statt und wurden mit Magnetrührern gerührt.

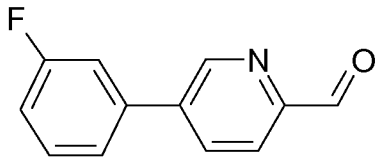
Verwendete Abkürzungen:

Boc	tert-Butoxycarbonyl
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
ges.	gesättigt
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Rt	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C)
TFA	Trifluoressigsäure

Bei den Umsetzungen werden in der Regel mehrere Diastereomere gebildet, die sich als racemische Mischungen säulenchromatografisch trennen lassen. Wenn nicht angegeben ist eine Zuordnung dieser racemischen Mischungen zu bestimmten Konfigurationen noch nicht eindeutig erfolgt. Ebenfalls noch nicht erfolgt ist die absolute Zuordnung der reinen Diastereomeren, die aus den racemischen Mischungen durch chirale Säulenchromatografie erhalten werden. Bei Angabe einer definierten Stereochemie erfolgte die Zuordnung aus den Kopplungskonstanten der Wasserstoffatome im Pyrrolring durch NMR-spektroskopische Verfahren.

Beispiel 1

5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbaldehyd

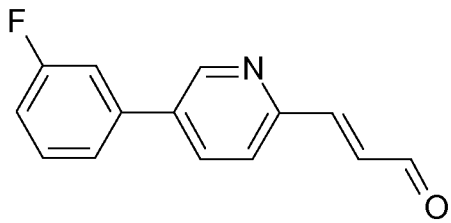


Die Mischung von 2 g 5-Brom-pyridin-2-carbaldehyd, 1,96g 3-Fluor-phenylboronsäure, 11,2 g K_2CO_3, 160 ml Toluol, 60 ml Wasser, 60 ml Ethanol und 0,93 mg Tetrakis(triphenylphosphín)palladium(0) wird unter Argon bei 100 °C 2 Stunden gerührt. Die Lösemittel werden abgedampft und der Rückstand in 100 ml Wasser dispergiert und das Produkt mit 2 Portionen von 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 30 ml ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der resultierende Rückstand wird aus 28 ml Isopropanol umkristallisiert:

Ausbeute: 1,3 g, LC/MS (Methode D): m/z = 202 (M+1); Rt = 1,317 min

Beispiel 2

(E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal

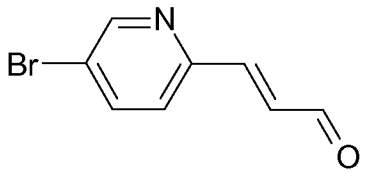


584 mg 5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbaldehyd und 883 mg (Triphenylphosphoranyliden)-acetaldehyd werden bei RT über Nacht gerührt. Die Lösemittel werden abgedampft und der Rückstand durch Säulen-Chromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 99,5:0,5) gereinigt.

Ausbeute: 450 mg, LC/MS (Methode J): m/z = 228 (M+1); Rt = 0,887 min

Beispiel 3

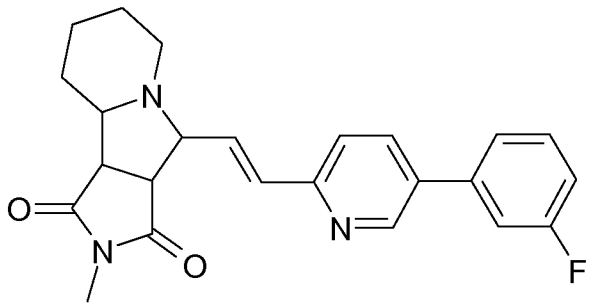
(E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-propenal



818 mg (Triphenylphosphoranyliden)-acetaldehyd und 500 mg 5-Brom-pyridin-2-carbaldehyd werden bei RT über Nacht gerührt. Die flüchtigen Anteile werden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand wird durch eine Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 99:1) gereinigt.
Ausbeute: 415 mg; LC/MS (Methode D): m/z = 213 (M+1); Rt = 1,121 min

Beispiel 4

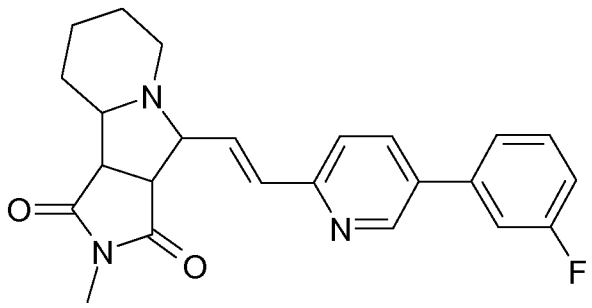
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (2 racemische Mischungen)



Die Mischung von 235 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 133 mg D-Pipecolinsäure, 115 mg N-Methylmaleinimid und 30 ml MeCN werden 2 h zum Sieden erhitzt. Die flüchtigen Anteile werden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 97:3) gereinigt. Auf diese Weise werden 2 reine Fraktionen isoliert.
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 275 mg; LC/MS (Methode D): m/z = 406 (M+1); Rt = 0,985 min
Racemische Mischung 2: 115 mg; LC/MS (Methode D): m/z = 406 (M+1); Rt = 0,994 min

Beispiel 5

4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (2 Diastereomere)



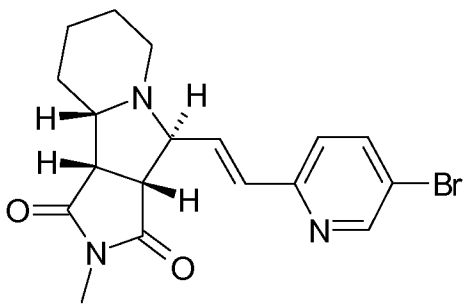
Die racemische Mischung 2 aus Beispiel 4 wird durch eine chirale Chromatografie (HPLC Säule: Chiralcel OJ-H/62, 250x4,6 mm, Eluent: MeOH + 0,1% Diethylamin, Flußrate: 1 ml/min, 30 °C) getrennt und liefert 2 reine Diastereomere von noch unbekannter absoluter Konfiguration.

Ausbeuten: Diastereomer 1: 43 mg; LCMS: (M+1): 406; Rt = 6,27 min

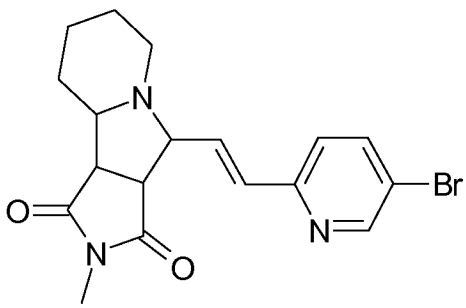
Diastereomer 2: 42,5 mg; LC/MS: (M+1): 406; Rt = 7,64 min

Beispiel 6

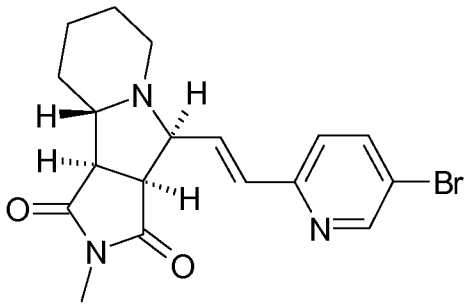
4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Racemische Mischung 1



Racemische Mischung 2



Racemische Mischung 3

Die Mischung von 820 mg (E)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-propenal, 500 mg D-Pipecolinsäure, 430 mg N-Methylmaleinimid und 20 ml MeCN wird 2 h am Rückfluss gekocht. Die Lösemittel werden abgezogen und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Ethylacetat:DCM = 3 : 1) gereinigt. Mit dieser Methode werden 3 reine Fraktionen erhalten.

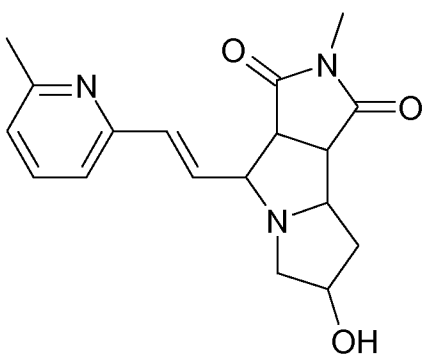
Ausbeute: Racemische Mischung 1: 414 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,598 min

Racemische Mischung 2: 162 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,583 min

Racemische Mischung 3: 385 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 391 (M+1); Rt = 0,600 min

Beispiel 7

7-Hydroxy-2-methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion (2 racemische Mischungen)



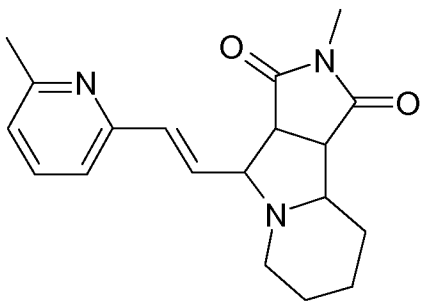
Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propenal, 75 mg N-Methylmaleinimid und 100 mg cis-4-Hydroxy-L-prolin hergestellt.

Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 15 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 328 (M+1); Rt = 0,106 min

Racemische Mischung 2: 173 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 328 (M+1); Rt = 0,102 min

Beispiel 8

2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]-indolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propenal, 76 mg N-Methylmaleinimid und 78 mg Pipecolinsäure erhalten. Der Rückstand wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 2 : 98) gereinigt.

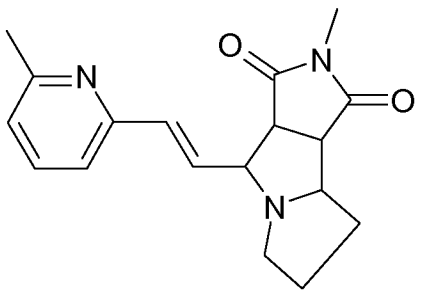
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 27 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,164 min

Racemische Mischung 2: 71 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,155 min

Racemische Mischung 3: 44 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 326 (M+1); Rt = 0,125 min

Beispiel 9

2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrrolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-propenal, 76 mg N-Methylmaleinimid und 78 mg L-Prolin erhalten. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 2 : 98) gereinigt.

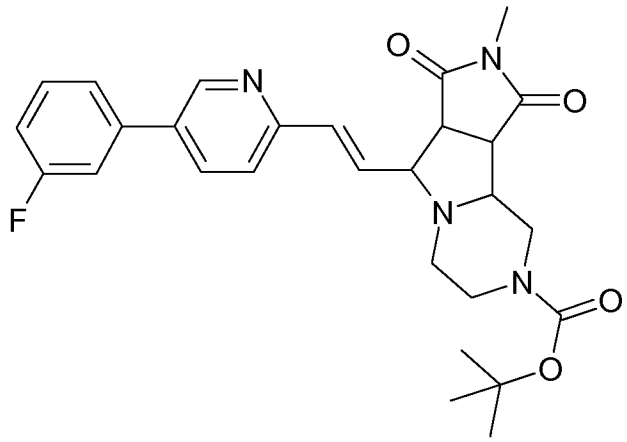
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 38 mg, LC/MS (Methode J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,106 min

Racemische Mischung 2: 34 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,114 min

Racemische Mischung 3: 66 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 312 (M+1); Rt = 0,113 min

Beispiel 10

(8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-1,3-dioxo-decahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-5-carbonsäure-tert-butylester (2 racemische Mischungen)



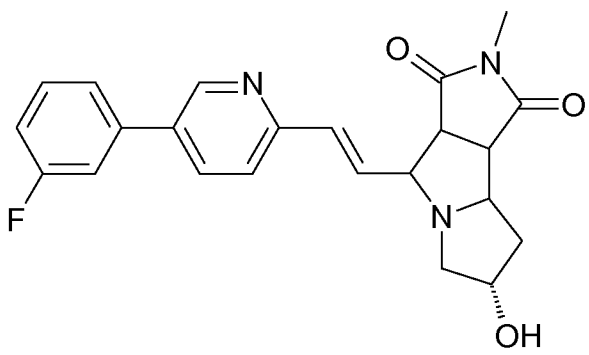
Die Mischung von 50 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 50 mg 4-Boc-piperazin-2-carbonsäure, 24 mg N-Methylmaleinimid und 2 ml MeCN werden 2 h am Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Anteile werden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 98:2) gereinigt. Auf diese Weise werden 2 reine Fraktionen isoliert.

Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 11 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 507 (M+1); Rt = 0,933 min

Racemische Mischung 2: 10 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 507 (M+1); Rt = 0,879 min

Beispiel 11

(S)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion (4 racemische Mischungen)



Die Mischung von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 64 mg (2S,4S)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure, 54 mg N-Methylmaleinimid und 4 ml MeCN werden 4 h zum Sieden erhitzt. Die flüchtigen Anteile werden unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 5:95) gereinigt. Auf diese Weise werden 4 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 47 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,667 min

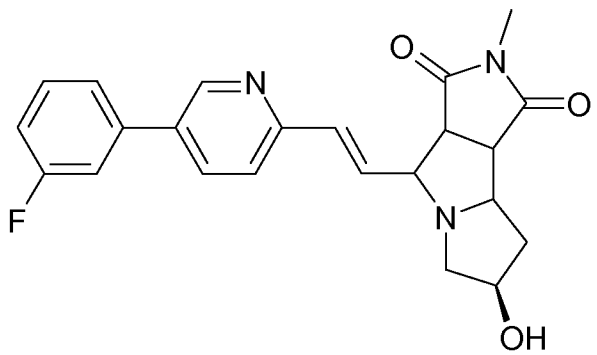
Racemische Mischung 2: 17 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,664 min

Racemische Mischung 3: 18 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,667 min

Racemische Mischung 4: 18 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,673 min

Beispiel 12

(R)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion (4 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 54 mg N-Methylmaleinimid und 64 mg (2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-2-carbonsäure erhalten. Der Rückstand wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 5:95) gereinigt. Auf diese Weise werden 4 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 12 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,668 min

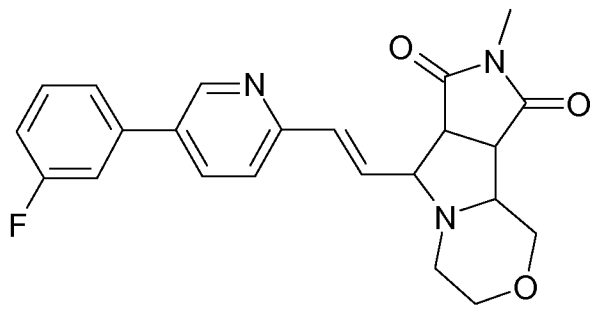
Racemische Mischung 2: 62 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,665 min

Racemische Mischung 3: 18 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,669 min

Racemische Mischung 4: 32 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,672 min

Beispiel 13

6-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-8-methyl-hexahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 49 mg N-Methylmaleinimid und 58 mg Morpholin-3-carbonsäure erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 2:98) gereinigt. Auf diese Weise werden 3 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

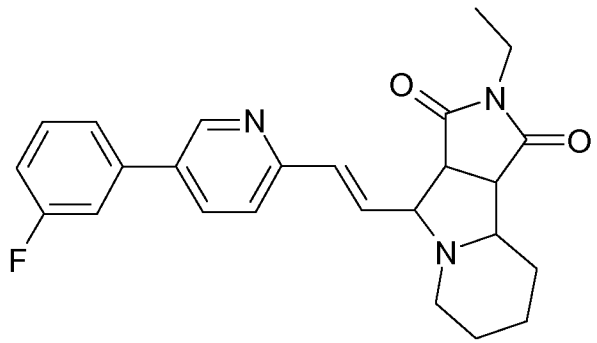
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 40 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,738 min

Racemische Mischung 2: 39 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,735 min

Racemische Mischung 3: 20 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 408 (M+1); Rt = 0,697 min

Beispiel 14

2-Ethyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 55 mg N-Ethylmaleinimid und 57 mg D,L-Pipecolinsäure erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 1:99) gereinigt. Auf diese Weise werden 3 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

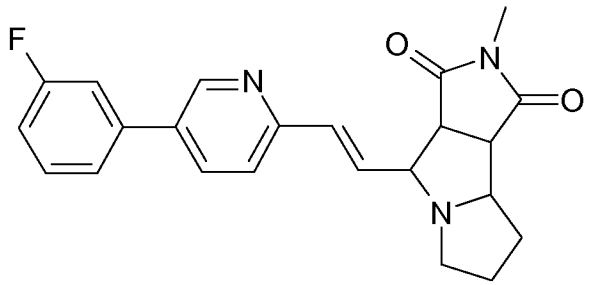
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 58 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,747 min

Racemische Mischung 2: 16 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,758 min

Racemische Mischung 3: 56 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 420 (M+1); Rt = 0,745 min

Beispiel 15

4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 49 mg N-Methylmaleinimid und 51 mg D,L-Prolin erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 1:99) gereinigt. Auf diese Weise werden 3 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

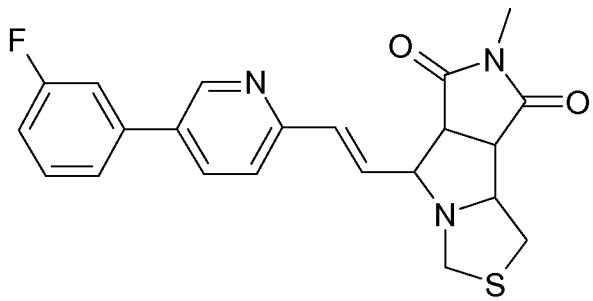
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 8 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,955 min

Racemische Mischung 2: 57 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,959 min

Racemische Mischung 3: 100 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 392 (M+1); Rt = 0,954 min

Beispiel 16

5-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-methyl-tetrahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[1,2-c]thiazol-6,8-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 49 mg N-Methylmaleinimid und 59 mg D-Thiazolidin-4-

carbonsäure erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 3:97) gereinigt. Auf diese Weise werden 3 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

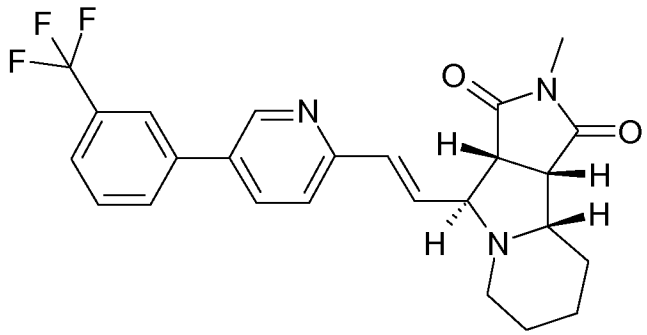
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 25 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,814 min

Racemische Mischung 2: 37 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,824 min

Racemische Mischung 3: 24 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 410 (M+1); Rt = 0,809 min

Beispiel 17

2-Methyl-4-{(E)-2-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (racemische Mischung)

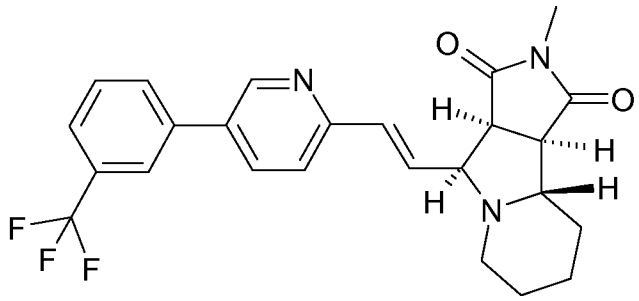


Die Mischung bestehend aus 42 mg 4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (aus Beispiel 6, racemische Mischung 1), 2,5 mg Tetrakis(triphenylphosphín)palladium(0), 25 mg 3-Trifluormethylphenyl-boronsäure, 37 mg Kaliumcarbonat, 1,5 ml Toluol, 0,3 ml Ethanol und 0,75 ml Wasser wird 5 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird die Mischung in 20 ml Wasser aufgenommen und das Produkt mit 20 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase erhält man ein Öl. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 1:99) gereinigt.

Ausbeute: 36 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 456 (M+1); Rt = 0,80 min

Beispiel 18

2-Methyl-4-{(E)-2-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (racemische Mischung)

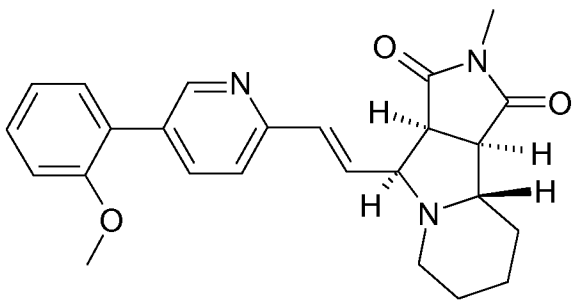


Die Titelverbindung wird in analoger Weise zur Verbindung des Beispiels 17 aus 45 mg 4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (aus Beispiel 6, racemische Mischung 3) und 26 mg 3-Trifluormethylphenyl-boronsäure hergestellt.

Ausbeute: 33 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 456 (M+1); Rt = 0,799 min

Beispiel 19

4-{(E)-2-[5-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (racemische Mischung)

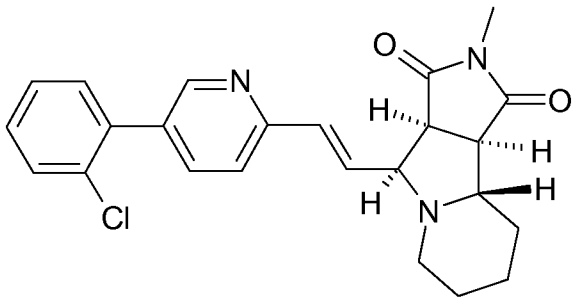


Die Titelverbindung wird in analoger Weise zur Verbindung des Beispiels 17 aus 42 mg 4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (aus Beispiel 6, racemische Mischung 3) und 18 mg 2-Methoxyphenyl-boronsäure hergestellt.

Ausbeute: 15 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 418 (M+1); Rt = 0,674 min

Beispiel 20

4-{(E)-2-[5-(2-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (racemische Mischung)

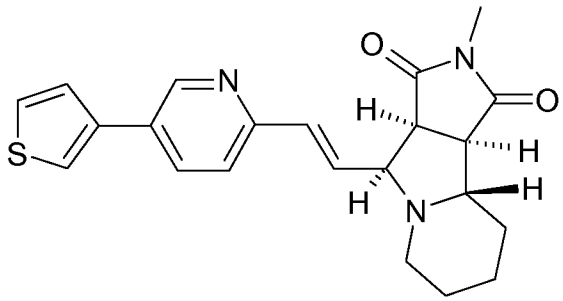


Die Titelverbindung wird in analoger Weise zur Verbindung des Beispiels 17 aus 42 mg 4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (aus Beispiel 6, racemische Mischung 3) und 18 mg 2-Chlorphenyl-boronsäure hergestellt.

Ausbeute: 7 mg; LC/MS (Methode D): m/z = 422 (M+1); Rt = 1,044 min

Beispiel 21

2-Methyl-4-[(E)-2-(5-thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (racemische Mischung)

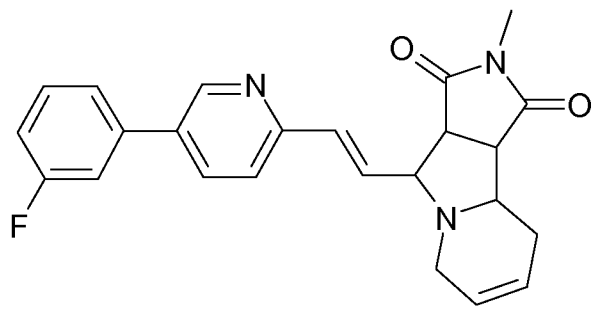


Die Titelverbindung wird in analoger Weise zur Verbindung des Beispiels 17 aus 42 mg 4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (aus Beispiel 6, racemische Mischung 3) und 15 mg 3-Thiophen-boronsäure hergestellt.

Ausbeute: 15 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 394 (M+1); Rt = 0,617 min

Beispiel 22

4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-3a,4,6,9,9a,9b-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (3 racemische Mischungen)



Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 100 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 49 mg N-Methylmaleinimid und 58 mg 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-2-carbonsäure-hydrochlorid erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 2:98) gereinigt. Auf diese Weise werden 3 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

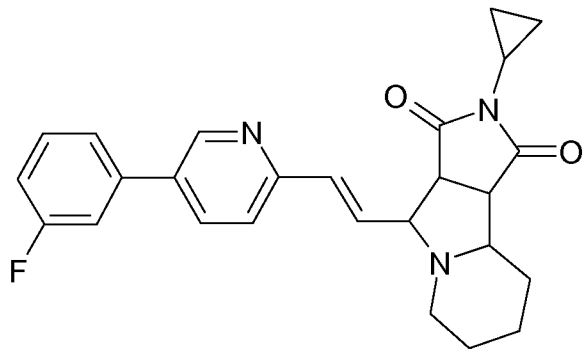
Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 11 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,687 min

Racemische Mischung 2: 10 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,691 min

Racemische Mischung 3: 20 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 404 (M+1); Rt = 0,6692 min

Beispiel 23

2-Cyclopropyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion (2 racemische Mischungen)



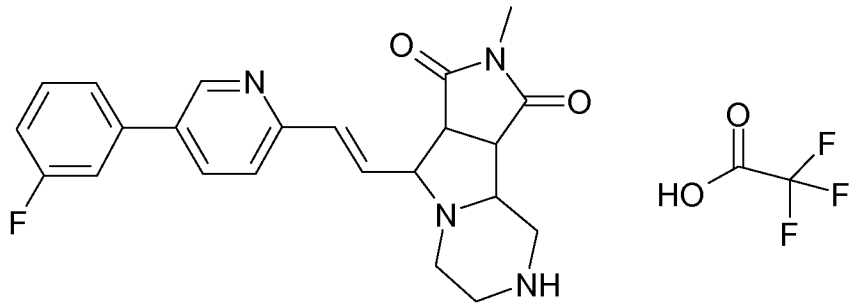
Die Titelverbindung wird in analoger Weise ausgehend von 80 mg (E)-3-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-propenal, 30 mg N-Cyclopropylmaleinimid und 45 mg D,L-Pipecolinsäure erhalten. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatografie (Kieselgel, MeOH:DCM = 2:98) gereinigt. Auf diese Weise werden 2 reine Faktionen als racemische Mischungen isoliert.

Ausbeuten: Racemische Mischung 1: 50 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 432 (M+1); Rt = 0,732 min

Racemische Mischung 2: 10 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 432 (M+1); Rt = 0,736 min

Beispiel 24

8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-1,3-dion-Trifluoressigsäuresalz



100 mg (8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-1,3-dioxo-decahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-5-carbonsäure-tert-butylester (aus Beispiel 10) werden in 9 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung wird 2 h bei RT gerührt, dann wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, MeOH:DCM) gereinigt.

Ausbeute: 120 mg; LC/MS (Methode J): m/z = 407 (M+1); Rt = 0,595 min

Pharmakologische Beispiele

PAR1-Bestimmungsmethode: Hemmung der PAR1-mediierten Thrombozytenaggregation

Die pharmakologische Testung der Substanzen erfolgte in der durch TRAP (Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid) induzierten Thrombozytenaggregation im 96-well Format. Dazu wurde von gesunden Freiwilligen Blut in 20 ml Spritzen abgenommen, in denen 2 ml 3,13 %-ige Natriumcitratlösung vorgelegt war. Nach einer 20-minütigen Zentrifugation bei 150 x g wurde das Plättchenreiche Plasma (PRP) abgetrennt und mit 1 µl PGE1-Lösung (500 µg/ml in Ethanol) / ml PRP versetzt. Nach 5 Minuten Inkubation bei RT wurde 15 Minuten bei 120 x g zentrifugiert um die Leukozyten zu entfernen. Das Leukozytenfreie PRP wurde in 5 ml Portionen in 15 ml PP Röhrchen überführt und 15 Minuten bei 360xg abzentrifugiert, um die Plättchen zu pelletieren. Anschließend wurde das Plasma dekantiert und das Plättchensediment aus 5 ml PRP in 1 ml Tyrode (120 mM NaCl,

2,6 mM KCl, 12 mM $NaHCO_3$, 0,39 mM NaH_2PO_4 x H_2O, 10 mM HEPES, 0,35% BSA (Bovine Serum Albumin), 5,5 mM Glukose, pH 7,4) resuspendiert und mit Tyrode auf eine Plättchenzahl von 3x105 / Mikroliter (µL) eingestellt. 13 ml dieser Zellsuspension wurde dann mit 866 µL 10 mM $CaCl_2$-Lösung versetzt und 120 µL davon pro well einer 96-well-Platte pipettiert, in dem 15 µL der zu testenden Substanz vorgelegt waren. Nach 30 Minuten Inkubation bei RT im Dunklen wurden 15 µL einer TRAP-Lösung (70-100 µM) als Agonist zugegeben und in einem SpectraMax 340 bei 650 nm über 20 Minuten bei 37° C unter Schütteln eine Kinetik aufgezeichnet. Die Flächen unter den Kurven von Negativkontrolle (Tyrode/DMSO) und Positivkontrolle (15 µl Agonist DMSO) wurden berechnet und die Differenz als 100 % Wert festgelegt. Die zu testenden Substanzen wurden in Doppelbestimmung als Verdünnungsreihen pipettiert, ebenfalls die AUC jeder Substanzkonzentration bestimmt und die % Hemmung der AUC gegen die Kontrolle errechnet. Anhand der % Hemmung wurde mit Hilfe nichtlinearer Regressionsanalyse gemäß der 4 Parameter-Gleichung die IC_{50}-Werte berechnet. Tabelle 1 zeigt Ergebnisse (IC_{50}-Werte in mikromol/L).

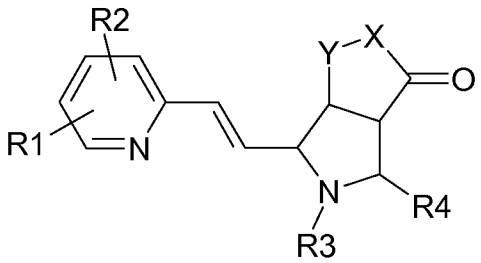
Tabelle 1

Verbindung aus Beispiel	Hemmung der Thrombozytenaggregation IC_{50} [mikro M]	Verbindung aus Beispiel	Hemmung der Thrombozytenaggregation IC_{50} [mikro M]
11 (Fr. 2)	15,8	18	3,23
13 (Fr. 3)	7,1	19	4,09
14 (Fr. 3)	3,68	20	0,26

"Fr." bezeichnet die Nummer der im Beispiel beschriebenen racemischen Mischung (Fraktion)

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I,



I

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

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl stehen, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert sind, oder

R1 und R2 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1, 2 oder 3 dieser Atome durch N-, O- oder S-Atome ersetzt sind, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$, -NH_2, -OH, -O-CF_3, -S-CF_3 oder -CF_3 substituiert ist;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1 oder 2 dieser Atome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach

oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -NH-R7, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2, CH-CH_3 oder $C(CH_3)_2$ steht;

R5 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-OH, Aryl oder Hetaryl steht;

R7 für Wasserstoff, -C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, -C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_2-C_4)-Alkyl-OH, Aryl oder Hetaryl steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl, -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl oder C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl steht;

wobei unter dem Begriff "Hetaryl" Ringsysteme verstanden werden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -O-(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl, Halogen oder Hetaryl stehen, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder

dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, Br, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -NH-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$ oder -CF_3 substituiert sind, oder

R1 und R2 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen Ring bilden, wobei das bicyclische Ringsystem, das aus diesem Ring und dem R1 und R2 tragenden Pyridinring besteht, ausgewählt ist aus der Gruppe Chinolin und Isochinolin;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, wobei der Ring nur aus Kohlenstoffatomen besteht oder 1 oder 2 dieser Atome durch O, S, SO, SO_2 oder N-R5 ersetzt sind, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyridopyrazine, Pyridopyridine, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol oder Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R5 für Wasserstoff, C(O)-(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, -(C_1-C_6)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl steht;

wobei unter dem Begriff "Hetaryl" Ringsysteme verstanden werden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten.

3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, Br, F, Cl, Aryl oder Hetaryl stehen, wobei Hetaryl ausgewählt wird aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pryidooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-

Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrolyl, Thienopyridinyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Alkyl, Aryl und Hetaryl jeweils unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, CN, -(C_1-C_4)-Alkyl, -O-(C_1-C_4)-Alkyl, -N((C_1-C_4)-Alkyl)$_2$ oder -CF_3 substituiert sind;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 7-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol und Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -OH, -(C_1-C_4)-Alkyl, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Aryl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl steht.

4. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder

Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei
R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, Br, Thienyl oder Phenyl stehen, wobei Thienyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder einfach oder zweifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -O-Methyl oder -CF_3 substituiert sind;

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Azepin, [1,2]Diazepin, [1,3]Diazepin, [1,4]Diazepin, Dihydroimidazolon, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Imidazolidinon, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxathiazindioxid, [1,2]Oxazin, [1,3]Oxazin, [1,4]Oxazin, Oxazolon, Oxazol, Oxazolidin, Piperazin, Piperidin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyridinon, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, [1,2]Thiazin, [1,3]Thiazin, [1,4]Thiazin, [1,3]Thiazol, Thiazol und Thiazolidin, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl, Phenyl oder Hetaryl substituiert ist;

X für N-R6 oder O steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_6)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl steht.

5. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 und R2 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, -(C_1-C_4)-Alkyl, Br, Thienyl oder Phenyl stehen, wobei Thienyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder einfach oder zweifach unabhängig voneinander durch F, Cl, -O-Methyl oder -CF_3 substituiert sind,

R3 und R4 zusammen mit den Ringatomen, an die sie jeweils gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten 5-gliedrigen bis 6-gliedrigen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe Morpholin, Piperazin, Piperidin, Pyrrolidin, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin oder [1,3]-Thiazol, wobei der Ring unsubstituiert oder einfach, zweifach oder dreifach unabhängig voneinander durch F, -OH, Phenyl oder C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl substituiert ist;

X für N-R6 steht;

Y für C(O), CH_2 oder CH-CH_3 steht;

R6 für Wasserstoff, -(C_1-C_6)-Alkyl, Cyclopropyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Phenyl steht.

6. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei die Verbindung der Formel I ausgewählt ist aus der Gruppe
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-[(E)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-vinyl]-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
7-Hydroxy-2-methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrrolizin-1,3-dion,
2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]-indolizin-1,3-dion,

2-Methyl-4-[(E)-2-(6-methyl-pyridin-2-yl)-vinyl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]-pyrrolizin-1,3-dion,
(8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-1,3-dioxo-decahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-5-carbonsäure-tert-butylester,
(S)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
(R)-4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-hydroxy-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
6-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-8-methyl-hexahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-c][1,4]oxazin-7,9-dion,
2-Ethyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]pyrrolizin-1,3-dion,
5-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-7-methyl-tetrahydro-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[1,2-c]thiazol-6,8-dion,
2-Methyl-4-{(E)-2-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(2-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(2-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
2-Methyl-4-[(E)-2-(5-thiophen-3-yl-pyridin-2-yl)-vinyl]-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
4-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-3a,4,6,9,9a,9b-hexahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion,
2-Cyclopropyl-4-{(E)-2-[5-(3-fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-octahydro-pyrrolo[3,4-a]indolizin-1,3-dion, und
8-{(E)-2-[5-(3-Fluor-phenyl)-pyridin-2-yl]-vinyl}-2-methyl-octahydro-2,5,7a-triazacyclopenta[a]inden-1,3-dion.

7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirkstoffen und Hilfsstoffen.

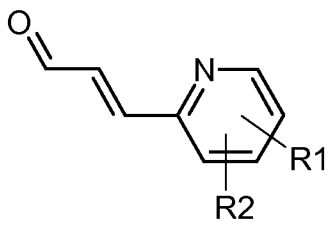
8. Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz davon gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Pharmazeutikum.

9. Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz davon gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung für die Prophylaxe, Sekundärprevention und Therapie all solcher Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität, fibrotischen Veränderungen oder entzündlichen Erkrankungen einhergehen.

10. Verbindung der Formel I oder ein physiologisch verträgliches Salz davon gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den akuten Schlaganfall oder dessen Sekundärprevention, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen, die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knieoperationen und Hüftgelenksoperationen, Eingriffe, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern, die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und andere intravaskuläre Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und das metabolische Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkserkrankungen wie die rheumatoide Arthritis und die Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische

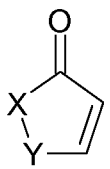
Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom, Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet ist, dass man
a) eine Verbindung der Formel II,

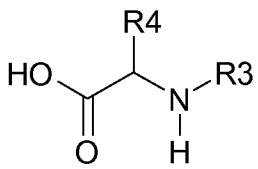


II

wobei die Reste R1 und R2 wie in Formel I definiert sind, mit einer Verbindung der Formel III und einer Verbindung der Formel IV,



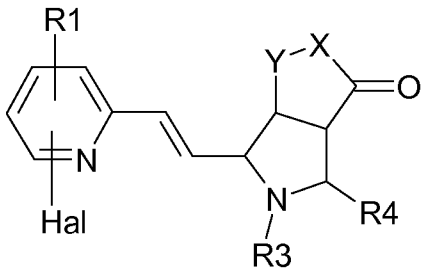
III



IV

wobei die Reste X, Y, R3 und R4 wie in Formel I definiert sind, in Gegenwart eines Lösungsmittels bei 20°C bis 120°C zu einer Verbindung der Formel I umsetzt; oder

b) eine Verbindung der Formel V,



V

wobei die Reste X, Y, R1, R3 und R4 wie in Formel I definiert sind und Hal die Bedeutung Chlor, Brom, Iod oder Triflat hat, mit einer Verbindung der Formel R2-$B(OH)_2$ in Gegenwart einer Base und eines geeigneten Metallkatalysators in einem geeigneten Lösemittel oder Lösemittelgemisch zu einer Verbindung der Formel I umsetzt; oder

c) eine Verbindung der Formel I, worin X die Bedeutung NH hat, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart einer Base und in einem geeigneten inerten Lösemittel, bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur umsetzt zu der Verbindung der Formel I, worin X die Bedeutung N-R6 hat und R6 -(C_1-C_6)-Alkyl, -(C_3-C_7)-Cycloalkyl oder -(C_1-C_4)-Alkylen-Aryl bedeutet; oder

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

e) die nach den Verfahren a) bis d) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert, oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt, oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in ein physiologisch verträgliches Salz umwandelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/055965

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/14 C07D487/14 C07D498/14 A61K31/407 A61K31/437
A61K31/4985 A61K31/5383 A61P7/02
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/149518 A1 (CHACKALAMANNIL SAMUEL [US] ET AL) 28 June 2007 (2007-06-28) cited in the application page 1, paragraph 8 page 6 - page 15	1-11
A	CHACKALAMANNIL S ET AL: "Thrombin receptor (PAR-1) antagonists as novel antithrombotic agents", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB LNKD-DOI:10.1517/13543776.16.4.493, vol. 16, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 493-505, XP002415653, ISSN: 1354-3776 page 495 - page 496	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 May 2011	30/05/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/055965

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007149518 A1	28-06-2007	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2011/055965

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/14 C07D487/14 C07D498/14 A61K31/407 A61K31/437
A61K31/4985 A61K31/5383 A61P7/02
ADD.
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2007/149518 A1 (CHACKALAMANNIL SAMUEL [US] ET AL) 28. Juni 2007 (2007-06-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 8 Seite 6 - Seite 15 -----	1-11
A	CHACKALAMANNIL S ET AL: "Thrombin receptor (PAR-1) antagonists as novel antithrombotic agents", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB LNKD-DOI:10.1517/13543776.16.4.493, Bd. 16, Nr. 4, 1. April 2006 (2006-04-01), Seiten 493-505, XP002415653, ISSN: 1354-3776 Seite 495 - Seite 496 -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. Mai 2011	30/05/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kollmannsberger, M

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2011/055965

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007149518 A1	28-06-2007	KEINE	