



(10) **DE 603 17 493 T3** 2018.07.12

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 495 018 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 17 493.0**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/11510**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 71 8393.6**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/089428**
(86) PCT-Anmeldetag: **14.04.2003**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **30.10.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.01.2005**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**
(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **16.03.2011**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.07.2018**

(51) Int Cl.: **C07D 405/06** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Das Patent wurde im Beschränkungsverfahren geändert.

(30) Unionspriorität:
373072 P **16.04.2002** **US**

(73) Patentinhaber:
Merck Sharp & Dohme Corp., Rahway, N.J., US

(74) Vertreter:
**HOFFMANN - EITLE Patent- und Rechtsanwälte
PartmbB, 81925 München, DE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:
**CHACKALAMANNIL, Samuel, Califon, NJ 07830,
US; CLASBY, Martin, C., Plainsboro, NJ 08536,
US; GREENLEE, William, J., Teaneck, NJ 07666,
US; WANG, Yuguang, North Brunswick, NJ 08902,
US; XIA, Yan, Edison, NJ 08820, US; VELTRI,
Enrico, P., Princeton, NJ 08540, US; CHELLIAH,
Mariappan, Edison, NJ 08817, US; WU, Wenxue,
Princeton Junction, NJ 08550, US**

(54) Bezeichnung: **TRIZYKLISCHE THROMBIN REZEPTOR ANTAGONISTEN**

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte trizyklische Thrombinrezeptorantagonisten, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten und deren Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit Thrombose, Atherosclerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, cerebraler Ischämie, Schlaganfall, entzündlichen Störungen, neurodegenerativen Krankheiten und Krebs. Die Erfindung betrifft auch die Kombination neuer Verbindungen der Erfindung mit anderen kardio-vaskulären Mitteln.

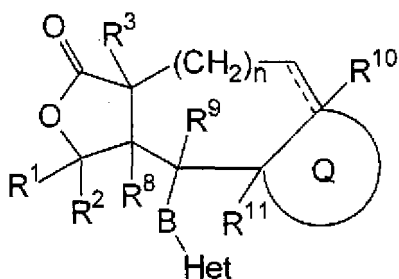
[0002] Es ist bekannt, dass Thrombin eine Vielzahl von Aktivitäten bei verschiedenen Zelltypen aufweist, und von Thrombinrezeptoren ist es bekannt, dass sie in solchen Zelltypen als humane Thrombozyten, vaskuläre glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten vorliegen. Somit ist es möglich, dass Thrombinrezeptorantagonisten, die auch als Protease-Aktivierte-Rezeptor-(PAR)-Antagonisten bekannt sind, bei der Behandlung von thrombotischen, entzündlichen, atherosklerotischen und fibroproliferativen Störungen, wie auch bei anderen Störungen, bei denen Thrombin und dessen Rezeptor eine pathologische Rolle spielen, geeignet sind.

[0003] Es wurden Thrombinrezeptorantagonistpeptide identifiziert, auf Basis von Struktur-Aktivitätsstudien, die Substitutionen von Aminosäuren auf Thrombinrezeptoren einschließen. In Bernatowicz et al, J. Med. Chem., Band 39, Seiten 4879-4887 (1996) sind Tetra- und Pentapeptide als potente Thrombinrezeptorantagonisten offenbart, beispielsweise N-Trans-cinnamoyl-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-NH₂ und N-Trans-cinnamoyl-p-fluorPhe-p-guanidinoPhe-Leu-Arg-Arg-NH₂. Peptidthrombinrezeptorantagonisten sind auch in WO 94/03479, veröffentlicht am 17. Februar 1994, offenbart.

[0004] Substituierte trizyklische Thrombinrezeptorantagonisten sind in US 6,063,847, US 6,326,380 und US Serienrn. 09/880222 (WO 01/96330) und 10/271715 offenbart.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Thrombinrezeptorantagonisten, die durch die Formel I dargestellt sind:

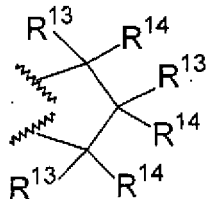


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon, worin:

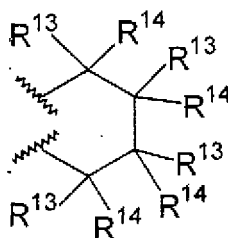
--- eine gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung darstellt;

n 0 bis 2 ist;

Q



oder



ist;

R¹ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und (C₁₋₆)-Alkyl besteht;

R² unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und (C₁₋₆)-Alkyl besteht;

R³ H, Hydroxy, (C₁₋₆)-Alkoxy, -C(O)OR¹⁷, (C₁₋₆)-Alkyl, Halogen, (C₃₋₆)-Cycloalkyl oder -NR²²R²³ ist;

Het Pyridyl ist, worin ein Ring-Stickstoff ein N-Oxid oder eine quaternäre Gruppe mit einer (C₁₋₄)-Alkylgruppe bilden kann, worin Het mit B durch ein Kohlenstoffatom-Ringelement verbunden ist, und worin die Het-Gruppe mit W substituiert ist;

W 1 bis 4 Substituenten darstellt, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus R²¹-Aryl und R²¹-Heteroaryl besteht;

R⁴ und R⁵ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl, Benzyl und (C₃₋₆)-Cycloalkyl besteht, oder R⁴ und R⁵ zusammen -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- oder -(CH₂)₂NR⁷-(CH₂)₂- sind und einen Ring mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verbunden sind, bilden;

R⁸, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus R¹ und -OR¹ besteht, vorausgesetzt, dass R¹⁰ nicht vorhanden ist, wenn die gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung vorliegt;

R⁹ H, OH oder (C₁₋₆)-Alkoxy ist;

B -CH=CH- ist;

jedes R¹³ unabhängig aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₈)-Cycloalkyl,

-(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵ und -(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹, worin n6 0 bis 4 ist, Halogenalkyl und Halogen ausgewählt ist;

jedes R¹⁴ unabhängig aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, -OH, (C₁₋₆)-Alkoxy, R²⁷-Aryl(C₁₋₆)alkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, -(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵ und -(CH₂)_{n6}C(O)NR²⁸R²⁹, worin n6 0 bis 4 ist, Halogen und Halogenalkyl ausgewählt ist; oder

R¹³ und R¹⁴ zusammen einen spirocyclischen oder heterospirocyclischen Ring von 3 bis 6 Atomen bilden;

worin zumindest eines von R¹³ oder R¹⁴ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -(CH₂)_{n6}NHC(O)OR^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)R^{16b}, -(CH₂)_{n6}NHC(O)NR⁴R⁵, -(CH₂)_{n6}NHSO₂R¹⁶, -(CH₂)_{n6}NHSO₂NR⁴R⁵ besteht;

n6 0 bis 4 ist;

R¹⁶ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl und Benzyl besteht;

R^{16b} H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkoxy(C₁₋₆)alkyl-, R²²-O-C(O)-(C₁₋₆)alkyl-, (C₃₋₆)-Cycloalkyl, R²¹-Aryl, R²¹-Aryl(C₁₋₆)alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogen-substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Halogen-substituiertes Alkynyl, R²¹-Heteroaryl, R²¹-(C₁₋₆)-Alkylheterocaryl, R²¹-(C₁₋₆)-Alkylheterocycloalkyl, R²⁸R²⁹N-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸R²⁹N-(CO)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸R²⁹N-(CO)O-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸O(CO)N(R²⁹)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸S(O)₂N(R²⁹)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸R²⁹N-(CO)-N(R²⁹)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸R²⁹N-S(O)₂N(R²⁹)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸-(CO)N(R²⁹)-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸R²⁹N-S(O)₂-(C₁₋₆)-Alkyl, HOS(O)₂-(C₁₋₆)-Alkyl, (OH)₂P(O)₂-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸-S-(C₁₋₆)-Alkyl, R²⁸-S(O)₂-(C₁₋₆)-Alkyl oder Hydroxy(C₁₋₆)alkyl ist;

R¹⁷ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, Phenyl und Benzyl besteht;

R²¹ 1 bis 3 Substituenten darstellt, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, -CN, -CF₃, -OCF₃, Halogen, -NO₂, (C₁₋₆)-Alkyl, -OH, (C₁₋₆)-Alkoxy, (C₁₋₆)-Alkylarnino-, Di-((C₁₋₆)-alkyl)amino-, NR²⁵R²⁶-(C₁₋₆)-Alkyl-, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl-, -C(O)OR¹⁷, C(O)R¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, -NHSO₂CH₂CF₃, -C(O)NR²⁵R²⁶, -NR²⁵-C(O)-NR²⁵R²⁶, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³ und -SR¹³ besteht;

R²² H oder (C₁₋₆)-Alkyl ist;

R²³ H, (C₁₋₆)-Alkyl, -C(O)R²⁴, -SO₂R²⁴, -C(O)NHR²⁴ oder -SO₂NHR²⁴ ist;

R²⁴ (C₁₋₆)-Alkyl, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl oder NR²⁵R²⁶-(C₁₋₆)alkyl-ist;

R²⁵ und R²⁶ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H und (C₁₋₆)-Alkyl besteht;

R²⁷ 1, 2 oder 3 Substituenten darstellt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, (C₃₋₆)-Cycloalkyl, (C₁₋₆)-Alkoxy, Halogen und -OH besteht; und

R²⁸ und R²⁹ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, (C₁₋₆)-Alkyl, R²⁷-Aryl(C₁₋₆)-alkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Hydroxy-(C₁₋₆)-alkyl, (C₁₋₆)-Alkoxy-(C₁₋₆)-alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl und Halogenalkyl besteht.

[0006] Thrombinrezeptorantagonistverbindungen der vorliegenden Erfindung können eine anti-thrombotische, Antithrombozytenaggregations-, antiatherosklerotische, antiestenotische und/oder Anti-Koagulation-Aktivität aufweisen. Krankheiten in Zusammenhang mit Thrombose, die durch die Verbindungen dieser Erfindung behandelt werden, schließen Thrombose, Atherosklerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Myokardialinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotische und thromboembolytische Apoplexie, periphere vaskuläre Krankheiten, andere kardiovaskuläre Krankheiten, cerebrale Ischämie, entzündliche Störungen und Krebs, wie auch andere Störungen, bei denen Thrombin und dessen Rezeptor eine pathologische Rolle spielen, ein.

[0007] Bestimmte Ausführungsformen dieser Erfindung betreffen auch ein Verfahren der Verwendung von zumindest einer Verbindung der Formel I in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen kardiovaskulären Mitteln für die Behandlung von Thrombose, Thrombozytenaggregation, Koagulation, Krebs, entzündlichen Krankheiten oder respiratorischen Krankheiten, das die Verabreichung einer Kombination von zumindest einer Verbindung der Formel I und zumindest eines zusätzlichen kardiovaskulären Mittels an ein Säugetier, das solch eine Behandlung benötigt, umfasst. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren der Verwendung der Kombination bei der Behandlung von Thrombose, Atherosklerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Myokardialinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotischer Apoplexie, thromboembolytischer Apoplexie, peripheren vaskulären Krankheiten, cerebraler Ischämie, Krebs, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus Erythematosus, multipler Sklerose, Diabetes, Osteoporose, renaler Ischämie, cerebralem Anfall, cerebraler Ischämie, Nephritis, entzündlichen Störungen der Lungen und des Gastrointestinaltrakts, reversibler Atemwegsobstruktion, chronischem Asthma oder Bronchitis. Es ist beabsichtigt, dass eine Kombination dieser Erfindung bei der Behandlung von mehr als einer der Krankheiten, die aufgelistet sind, geeignet ist.

[0008] Einige Ausführungsformen der Erfindung betreffen eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Kombination von zumindest einer Verbindung der Formel I und zumindest ein zusätzliches kardiovaskuläres Mittel in einem pharmazeutischen annehmbaren Träger umfasst.

[0009] Einige Ausführungsformen der Erfindung betreffen die Verwendung eines Thrombinrezeptorantagonisten, der in irgendeinem von US 6,063,847, US 6,326,380, US Seriennrn. 09/880222 und 10/271715 offenbart ist, wobei alle davon durch Bezugnahme darauf hierin eingeschlossen sind, in Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen kardiovaskulären Mitteln für die Behandlung von Thrombose, Thrombozytenaggregation, Koagulation, Krebs, entzündlichen Krankheiten oder Atemwegserkrankungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren der Verwendung der Kombination für die Behandlung von Thrombose, Atherosklerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Myokardialinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotischer Apoplexie, thromboembolytischer Apoplexie, peripheren vaskulären Krankheiten, cerebraler Ischämie, Krebs, rheumatoider Arthritis, systemischem Lupus Erythematosus, multipler Sklerose, Diabetes, Osteoporose, renaler Ischämie, cerebralem Anfall, cerebraler Ischämie, Nephritis, entzündlichen Störungen der Lungen und des Gastrointestinaltrakts, reversibler Atemwegsobstruktion, chronischem Asthma oder Bronchitis.

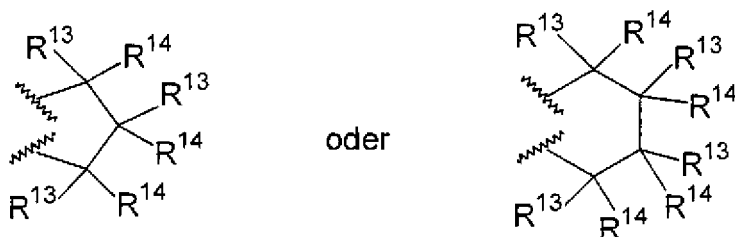
[0010] Es ist ferner beabsichtigt, dass die Kombination der Erfindung als ein Kit bereitgestellt werden kann, umfassend in einer einzelnen Verpackung zumindest eine Verbindung der Formel I in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, und zumindest eine separate pharmazeutische Zusammensetzung, die ein kardiovaskuläres Mittel umfasst.

Detaillierte Beschreibung:

[0011] Für Verbindungen der Formel I sind bevorzugte Definitionen der Variablen wie nachfolgend:

[0012] Die Variable n ist 0-2, und stärker bevorzugt 0. Die optionale Doppelbindung ist vorzugsweise nicht vorhanden (d.h. die Bindung ist eine Einfachbindung).

[0013] Q ist:



wobei der sechsgliedrige Q-Ring stärker bevorzugt ist. R^{13} ist vorzugsweise H oder $-\text{CH}_3$. R^{14} ist vorzugsweise H oder $-\text{CH}_3$. Für den fünfgliedrigen Q-Ring sind vorzugsweise nicht mehr als zwei und R^{14} -Substituenten von Wasserstoff verschieden. Für den sechsgliedrigen Q-Ring sind vorzugsweise nicht mehr als vier R^{13} - und R^{14} -Substituenten von Wasserstoff verschieden, stärker bevorzugt sind nicht mehr als zwei R^{13} - und R^{14} -Substituenten von Wasserstoff verschieden.

[0014] Besonders bevorzugte Q-Ringe sind:



[0015] In den bevorzugten oben angegebenen Q-Ringen ist R $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC(O)OR}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHe(O)R}^{16b}$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHC(O)NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ oder $-(\text{CH}_2)_{n_6}\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, worin n_6 0 bis 2 ist, und R^{16b} , R^{16} und R^4 sind (C_{1-6}) -Alkyl und R^5 ist H. Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R $-\text{NHC(O)OR}^{16b}$, $-\text{NHC(O)R}^{16b}$, $-\text{NHC(O)NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ oder $-\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ist, worin R^{16b} , R^{16} und R^4 (C_{1-6}) -Alkyl sind, und R^5 H ist. Sogar noch stärker bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R $-\text{NHC(O)OR}^{16b}$, $-\text{NHC(O)R}^{16b}$ oder $-\text{NHC(O)NR}^4\text{R}^5$ ist, worin R^{16b} und R^4 (C_{1-6}) -Alkyl sind und R^5 H ist.

[0016] R^1 und R^2 sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die aus H und (C_{1-6}) -Alkyl besteht; stärker bevorzugt ist R^1 (C_{1-6}) -Alkyl und R^2 ist H; besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen R^1 $-\text{CH}_3$ ist und R^2 H ist.

[0017] R^3 ist vorzugsweise H, $-\text{OH}$, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Halogen, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, $-\text{C(O)OR}^{17}$ oder $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$; stärker bevorzugt ist R^3 H oder (C_{1-6}) -Alkyl.

[0018] Het ist Pyridyl, mit B durch ein Kohlenstoffringelement verbunden, und ist vorzugsweise durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus W, stärker bevorzugt 1 Substituent substituiert. W ist R^{21} -Aryl oder R^{21} -Heteroaryl. Aryl ist vorzugsweise Phenyl. Heteroaryl ist vorzugsweise Pyridyl. R^{21} ist vorzugsweise H, Halogen oder $-\text{CN}$, oder $-\text{CF}_3$, insbesondere F, $-\text{CN}$ oder $-\text{CF}_3$.

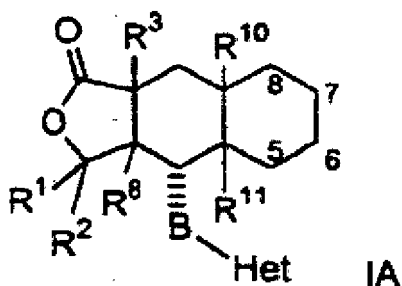
[0019] R^8 , R^{10} und R^{11} sind jeweils unabhängig vorzugsweise H oder (C_{1-6}) -Alkyl, stärker bevorzugt H oder $-\text{CH}_3$; besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R^8 , R^{10} und R^{11} jeweils H sind.

[0020] R^9 ist H, OH oder (C_{1-6}) -Alkoxy; vorzugsweise ist R^9 H.

[0021] B ist $-\text{CH}=\text{CH}$.

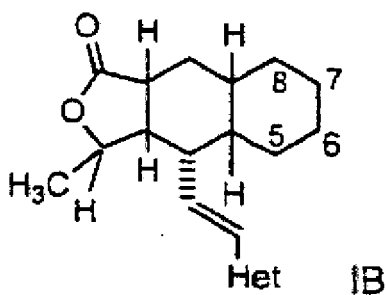
[0022] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R $-\text{HC(O)OR}^{16b}$ ist, worin R^{16b} (C_{1-6}) -Alkyl ist. R^{16b} ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl. Auch bevorzugt sind Verbindungen, bei denen die R-Gruppe an die C-7-Position des Q-Rings, wie in Formel IA unten gezeigt, gebunden ist.

[0023] Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Verbindung der Formel IA:



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^{10} , R^{11} , B , und Het wie bevorzugt oben angegeben definiert sind. Zumindest eines der Ringkohlenstoffatome 5 bis 8 ist vorzugsweise mit $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHCOR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHCONR^4R^5$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2R^{16}$ oder $-(CH_2)_{n6}NHSO_2NR^4R^5$ substituiert, worin $n6$ 0 bis 2 ist, und R^{16b} , R^{16} und R^4 (C_{1-6})-Alkyl sind, und R^5 H ist.

[0024] Eine stärker bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist eine Verbindung der Formel IB:



worin Het Pyridyl ist, substituiert durch eine R^{21} -Arylgruppe, vorzugsweise eine R^{21} -Phenylgruppe, worin R^{21} vorzugsweise F oder $-CF_3$ ist.

[0025] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel 1A oder 1B, worin zumindest eines der Ringkohlenstoffatome 5-8 $-NHC(O)OR^{16b}$ ist, worin R^{16b} (C_1-C_6)-Alkyl ist. R^{16b} ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

[0026] Wie oben verwendet, und innerhalb der Beschreibung, sollen die folgenden Begriffe, sofern es nicht anderweitig angegeben ist, verstanden werden, dass sie die folgenden Bedeutungen aufweisen:

[0027] „Subjekt“ bedeutet sowohl Säugetiere als auch Nicht-Säugetiere.

[0028] „Säugetiere“ schließen Menschen und andere tierische Säugetiere ein.

[0029] Der Begriff „gegebenenfalls substituiert“ bedeutet eine optionale Substitution mit den spezifizierten Gruppen, Radikalen oder Anteilen. Es sollte angemerkt werden, dass irgendein Atom mit ungesättigten Valenzen in dem Text, Schemata, Beispiele und Tabellen hierin bedeutet, dass es Wasserstoffatom(e) aufweist, um die Valenzen abzusättigen.

[0030] Die folgenden Definitionen sind unabhängig davon, ob ein Begriff selbst verwendet wird oder in Kombination mit anderen Begriffen, sofern es nicht anderweitig angegeben wird, anzuwenden. Somit ist die Definition von „Alkyl“ auf „Alkyl“ wie auch auf die „Alkyl“-Abschnitte von „Hydroxyalkyl“, „Halogenalkyl“, „Alkoxy“ usw. anzuwenden.

[0031] Wie es hier verwendet wird, bedeutet der Begriff „Alkyl“ eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die gradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis etwa 20 Kohlenstoffatome in der Kette umfasst. Bevorzugte Alkylgruppen umfassen 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette. Stärker bevorzugte Alkylgruppen umfassen 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. „Verzweigt“ bedeutet, dass eine oder mehrere Niederalkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl mit einer linearen Alkylkette verbunden sind. Alkyl kann durch ein oder mehrere Substituenten substituiert sein, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Aryl, Cycloalkyl, Cyano, Hydroxy, Alkoxy, Alkylthio, Amino, $-NH(Alkyl)$, $-NH(Cycloalkyl)$, $-N(Alkyl)_2$ (wobei

die Alkyle gleich oder verschieden sein können), Carboxy und -C(O)O-Alkyl besteht. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, Heptyl, Nonyl, Decyl, Fluormethyl, Trifluormethyl und Cyclopropylmethyl ein.

[0032] „Alkenyl“ bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe (gradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette), die eine oder mehrere Doppelbindungen in der Kette umfasst und die konjugiert oder nicht-konjugiert sein kann. Geeignete Alkenylgruppen können 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette umfassen, vorzugsweise 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatome in der Kette und stärker bevorzugt 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome in der Kette. Die Alkenylgruppe kann durch ein oder mehrere Substituenten substituiert sein, die unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Cyano und Alkoxy besteht. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Alkenylgruppen schließen Ethenyl, Propenyl, n-Butenyl, 3-Methylbutenyl und n-Pentenyl ein.

[0033] Wenn eine Alkyl- oder Alkenylkette zwei andere Variablen verbindet und somit bivalent ist, werden die Begriffe Alkylen bzw. Alkenylen verwendet.

[0034] „Alkoxy“ bedeutet eine Alkyl-O-Gruppe, wobei die Alkylgruppe wie zuvor beschrieben ist. Geeignete Alkoxygruppen können 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome umfassen. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Alkoxygruppen schließen Methoxy, Ethoxy und Isopropoxy ein. Die Alkylgruppe des Alkoxy ist mit einem benachbarten Anteil durch den Ethersauerstoff verbunden.

[0035] „Alkynyl“ bedeutet eine aliphatische Kohlenwasserstoffgruppe, die zumindest eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung umfasst und die gradkettig oder verzweigt sein kann und etwa 2 bis etwa 15 Kohlenstoffatome in der Kette umfasst. Bevorzugte Alkynylgruppen weisen etwa 2 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen in der Kette auf; und stärker bevorzugt etwa 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome in der Kette. Verzweigt bedeutet, dass ein oder mehrere Niederalkylgruppen, wie Methyl, Ethyl oder Propyl mit einer linearen Alkynylkette verbunden sind. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Alkynylgruppen schließen Ethinyl, Propinyl, 2-Butinyl, 3-Methylbutinyl, n-Pentinyl und Decinyl ein. Die Alkynylgruppe kann durch ein oder mehrere Substituenten, die gleich oder verschieden sein können, substituiert sein, wobei jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl, Aryl und Cycloalkyl besteht.

[0036] „Aryl“ bedeutet ein aromatisches monocyclisches oder multicyclisches Ringsystem, das etwa 5 bis etwa 14 Kohlenstoffatome umfasst, stärker bevorzugt etwa 6 bis etwa 10 Kohlenstoffatome. Das Aryl kann mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, wie oben definiert, die gleich oder verschieden sein können. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Arylgruppen schließen Phenyl, Naphthyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl und Indanyl ein. „Arylen“ bedeutet eine bivalente Phenylgruppe, einschließlich Ortho-, Meta- und Para-Substitution.

[0037] Der Begriff „Boc“ bezieht sich auf N-tert-Butoxycarbonyl.

[0038] „Cycloalkyl“ bedeutet ein nicht-aromatisches mono- oder multicyclisches Ringsystem, umfassend etwa 3 bis etwa 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 10 Kohlenstoffatome. Bevorzugte Cycloalkylringe enthalten etwa 5 bis etwa 7 Ringatome. Das Cycloalkyl kann mit einem oder mehreren Substituenten, wie oben definiert, substituiert sein, die gleich oder verschieden sein können. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten monocyclischen Cycloalkylen schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und dergleichen ein. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten multicyclischen Cycloalkylen schließen 1-Decalanyl, Norbornyl, Adamantyl und dergleichen ein. „Cycloalkylen“ bezieht sich auf einen entsprechenden bivalenten Ring, wobei die Verbindungspunkte von anderen Gruppen alle positionalen Isomere einschließen können.

[0039] „Dihydroxy(C₁-C₆)Alkyl“ bezieht sich auf eine Alkylkette, die durch zwei Hydroxygruppen an zwei verschiedenen Kohlenstoffatomen substituiert ist.

[0040] „Fluoralkyl“, „Difluoralkyl“ und „Trifluoralkyl“ bedeutet Alkylketten, worin das terminale Kohlenstoffatom durch 1, 2 bzw. 3 Fluoratome, z.B. -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂ oder -CH₂CH₂F substituiert ist.

[0041] „Halogen“ oder „Halo“ bezieht sich auf Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodradikale. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, und stärker bevorzugt sind Fluor und Chlor.

[0042] „Heteroaryl“ bedeutet einen einzelnen Ring, bicyclische oder benzokondensierte Heteroarylgruppe von 5 bis 15 Ringatomen, vorzugsweise etwa 5 bis 10 Ringatome, umfassend 1 bis 13 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus N, O und S besteht, mit der Maßgabe, dass die Ringe keine benachbarten Sauerstoff- und/oder Schwefelatome einschließen. N-Oxide der Ringstickstoffe sind auch eingeschlossen, wie auch Verbindungen, bei denen ein Ringstickstoff durch eine (C₁-C₄) Alkylgruppe substituiert ist, um ein quaternäres Amin zu bilden. Beispiele von Einfachring-Heteroarylgruppen sind Pyridyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl und Triazolyl. Beispiele von bicyclischen Heteroarylgruppen sind Naphthylridyl (z.B. 1, 5 oder 1,7), Imidazopyridyl, Pyrido[2,3]imidazolyl, Pyridopyrimidinyl und 7-Azaindolyl. Beispiele von benzokondensierten Heteroarylgruppen sind Indolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Benzothienyl, (d.h. Thionaphthenyl), Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzoxazolyl und Benzofurazanyl. Alle positionellen Isomere sind beabsichtigt, z.B. 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

[0043] Der Begriff „Het“ ist durch den Einfachring, die bicyclischen und benzokondensierten Heteroarylgruppen, wie unmittelbar oben definiert, veranschaulicht. Hetgruppen werden mit einer B-Gruppe über ein Kohlenstoffringelement verbunden, beispielsweise ist Het 2-Pyridyl oder 3-Pyridyl. Der Hetring kann an irgendeinem erhältlichen Ringkohlenstoffatom durch eine Gruppe W substituiert sein; 1 bis 4 W-Substituenten können an einem Hetring vorhanden sein.

[0044] „Heterocycloalkyl“ bedeutet einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring, der 3 bis 5 Kohlenstoffatome enthält und 1 oder 2 Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, die aus N, S und O besteht, mit der Maßgabe, dass die Heteroatome nicht benachbart sind. Beispiele von Heterocycloalkylringen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiazolidinyl, 1,3-Dioxolanyl, 1,4-Dioxanyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothiophenyl und Tetrahydrothiopyranyl.

[0045] Der Begriff „heterospirocyclisch“ betrifft eine spirocyclische Struktur, die 3 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 oder 2 Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die aus N, S und O besteht, mit der Maßgabe, dass die Heteroatome nicht benachbart sind.

[0046] Die optionale Doppelbindung, die durch ---- dargestellt ist, bedeutet, dass zumindest eine Einfachbindung vorhanden sein muss, aber dass eine Doppelbindung vorhanden sein kann; wenn die Doppelbindung vorhanden ist, fehlt R¹⁰.

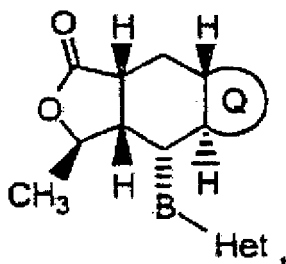
[0047] Wenn R⁴ und R⁵ miteinander verbunden werden, um mit dem Stickstoff, mit dem sie verbunden sind, einen Ring zu bilden, sind die gebildeten Ringe 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl und 1-Piperazinyl, wobei der Piperazinylring auch an der 4-Position des Stickstoffs über eine Gruppe R⁷ substituiert sein kann.

[0048] Die oben angegebenen Darlegungen, worin beispielsweise R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander aus einer Gruppe aus Substituenten ausgewählt sind, bedeuten, dass R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander ausgewählt sind, wenn sie mit dem gleichen Stickstoff verbunden sind, aber auch, dass wenn eine R⁴- oder R⁵-Variable mehr als einmal in einem Molekül auftritt, diese Auftritte unabhängig ausgewählt werden können. Gleichmaßen ist jedes Auftreten von R¹³ oder R¹⁴ von irgendeinem anderen R¹³ oder R¹⁴ in dem gleichen Q-Ring unabhängig. Der Fachmann wird erkennen, dass die Größe und Art des/der Substituenten die Anzahl der Substituenten beeinflussen kann, die vorhanden sein können.

[0049] Verbindungen der Erfindung weisen zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf, und somit ist beabsichtigt, dass alle Isomere, einschließlich Enantiomere, Stereoisomere, Rotamere, Tautomere und Racemate der Verbindungen der Formel (I) (sofern sie vorliegen) Teil dieser Erfindung sind. Die Erfindung schließt d- und l-Isomere sowohl in reiner Form als auch in einer Mischung ein, einschließlich racemischer Mischungen. Isomere können unter Verwendung von herkömmlichen Techniken hergestellt werden, entweder durch Reaktion von optisch reinen oder optisch angereicherten Ausgangsmaterialien oder durch Abtrennen von Isomeren einer Verbindung der Formel I. Isomere können auch geometrische Isomere einschließen, beispielsweise wenn eine Doppelbindung vorhanden ist. Polymorphe Formen der Verbindungen der Formel (I), entweder kristallin oder amorph, sind auch beabsichtigt, dass sie Teil dieser Erfindung sind.

[0050] Dem Fachmann ist klar, dass für einige der Verbindungen der Formel I ein Isomer eine größere pharmakologische Aktivität als die anderen Isomere zeigen wird.

[0051] Typische bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen die folgende Stereochemie auf:



wobei Verbindungen mit der absoluten Stereochemie stärker bevorzugt sind.

[0052] Dem Fachmann ist klar, dass für einige Verbindungen der Formel ein Isomer eine höhere pharmakologische Aktivität als andere Isomere zeigen wird.

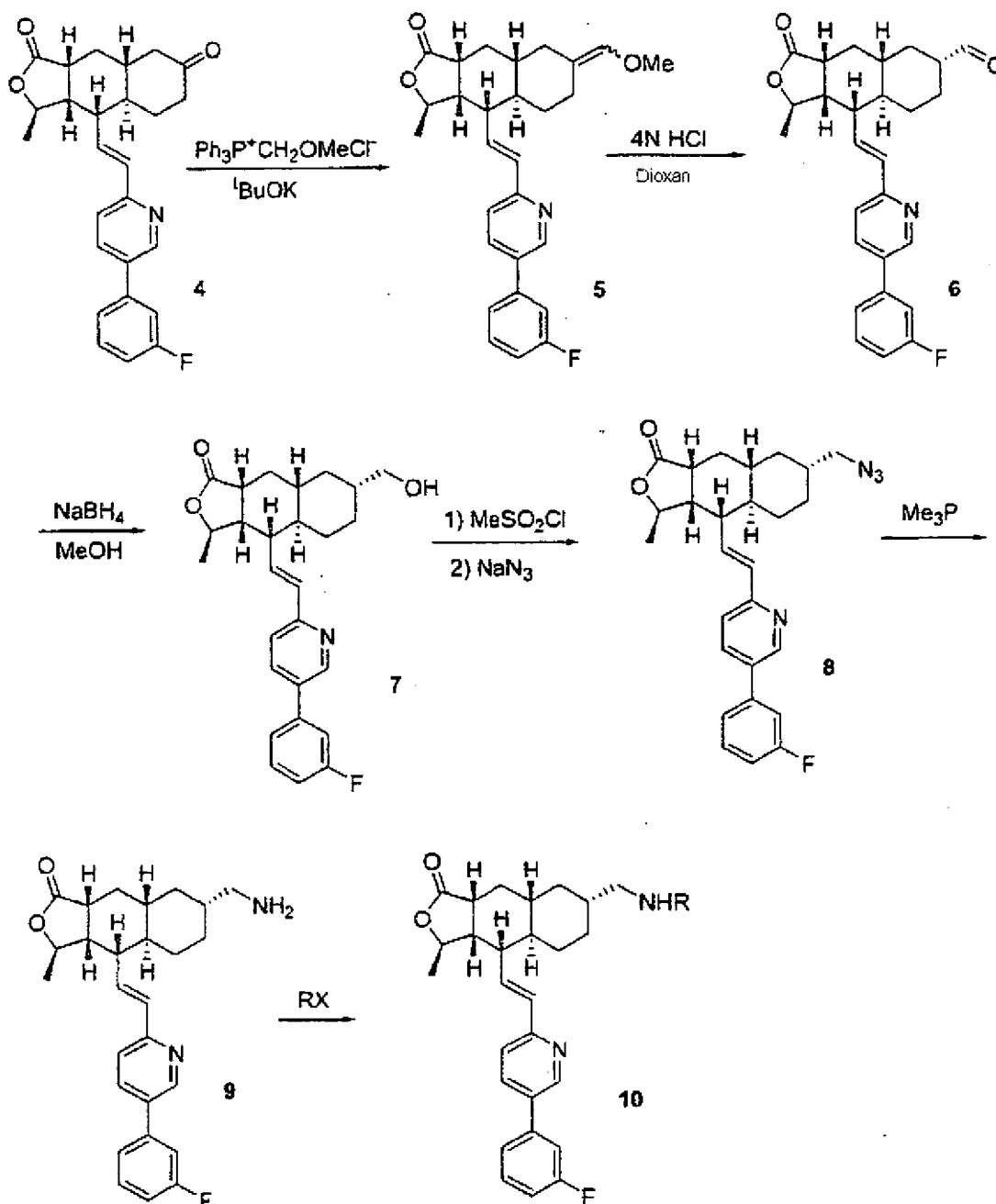
[0053] Verbindungen der Erfindung mit einer basischen Gruppe können pharmazeutisch annehmbare Salze mit organischen und anorganischen Säuren bilden. Beispiele an geeigneten Säuren für die Salzbildung sind Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Zitronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Succin-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfon- und andere Mineral- und Carbonsäuren, die dem Fachmann bekannt sind. Bevorzugte Ausführungsformen schließen Bisulfatsalze ein. Das Salz wird hergestellt, indem die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um ein Salz zu erzeugen. Die freie Basenform kann durch Behandlung des Salzes mit einer geeignet verdünnten wässrigen Basenlösung, wie verdünntes wässriges Natriumbicarbonat, regeneriert werden. Die freie Basenform unterscheidet sich von der jeweiligen Salzform in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie die Löslichkeit in polaren Lösemitteln, aber das Salz ist auf der anderen Seite zu der betreffenden freien Basenform für die Zwecke der Erfindung äquivalent. Verbindungen der Erfindung können auch pharmazeutisch annehmbare Solvate, die Hydrate einschließen, bilden.

[0054] Bestimmte Verbindungen der Erfindung sind acide (z.B. solche Verbindungen, die eine Carboxylgruppe aufweisen). Diese Verbindungen bilden pharmazeutisch annehmbare Salze mit anorganischen und organischen Basen. Beispiele solcher Salze sind die Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Lithium-, Gold- und Silbersalze. Auch eingeschlossen sind Salze, die mit pharmazeutisch annehmbaren Aminen, wie Ammoniak, Alkylaminen, Hydroxyalkylaminen, N-Methylglukamin und dergleichen gebildet werden.

[0055] „Solvat“ bedeutet eine physikalische Verbindung einer Verbindung dieser Erfindung mit einem oder mehreren Lösemittelmolekülen. Diese physikalische Verbindung involviert die Variation der Arten der ionischen und kovalenten Bindung, einschließlich Wasserstoffbindung. Unter bestimmten Umständen wird das Solvat zu einer Isolation befähigt sein, beispielsweise wenn ein oder mehrere Lösemittelmoleküle in das Kristallgitter des kristallinen Feststoffs eingearbeitet sind. „Solvat“ umfasst sowohl die Lösungsphase als auch isolierbare Solvate. Nicht-beschränkende Beispiele von geeigneten Solvaten schließen Ethanolate, Methanolate und dergleichen ein. „Hydrat“ ist ein Solvat, bei dem das Lösemittelmolekül H_2O ist.

[0056] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, bei denen n_6 0 ist, können durch Verfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, beispielsweise durch das Verfahren, das in US 6,063,847 beschrieben ist, das hierin durch Bezugnahme darauf eingeschlossen wird, und durch das Verfahren, das unten veranschaulicht wird, hergestellt werden.

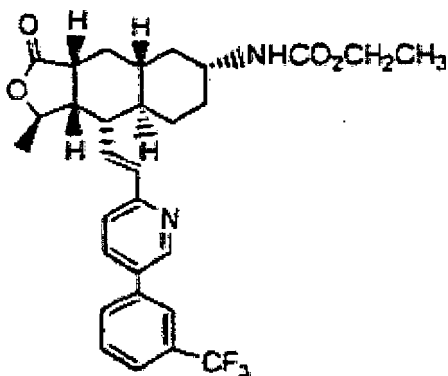
[0057] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, bei denen n_6 1 oder 2 ist, werden im Allgemeinen durch Verfahren gemäß dem folgenden allgemeinen Schema hergestellt:



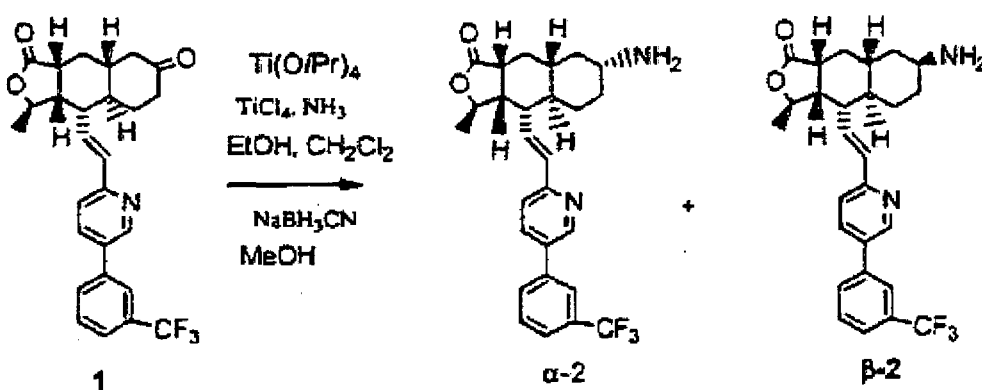
Keton 4 wird einer Wittig-Reaktion unterzogen, um Vinylether 5 bereitzustellen, der unter sauren Bedingungen hydrolysiert wird, um Aldehyd 6 bereitzustellen. Das Aldehyd wird zu dem Alkohol 7 reduziert und über dessen Mesylat in Azid 8 überführt. Die Reduktion der Azidogruppe mit Me_3P stellt das Amin 9 bereit, welches mit verschiedenen Elektrophilen behandelt wird, um diverse Analoga bereitzustellen.

[0058] Im Folgenden werden Beispiele der Herstellung von Verbindungen der Formel I angegeben. In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet: Et (Ethyl); Me (Methyl); Pr (Propyl); Ac (Acetyl); RT (Raumtemperatur); PTLC (präparative Dünnschichtchromatographie); THF (Tetrahydrofuran); TBAF (tetra-n-Butylammoniumfluorid); Tips (Triisopropylsilyl); und Tf (Trifluormethansulfonyl).

Beispiel 1



Schritt 1:



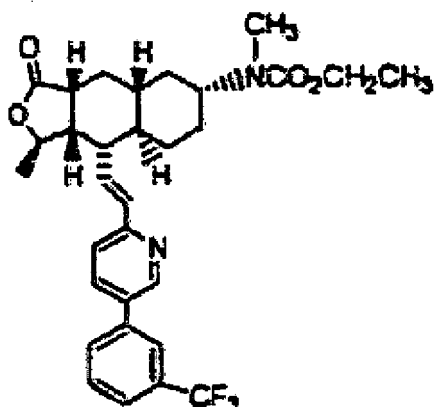
[0059] Verbindung 1, beschrieben in US 6,063,847, (1,95 g, 4,2 mmol) wurde in EtOH (40 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) aufgelöst. Anschließend wurde NH_3 (g) in die Lösung für 5 Min. eingeblasen. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (1,89 ml, 6,3 mmol) wurde zugegeben. Nach dem Rühren bei 0°C für 1 Stunde wurde 1M TiCl_4 (6,3 ml, 6,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für weitere 45 Min. gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde in CH_3OH (10 ml) aufgelöst und NaBH_3CN (510 mg, 8 mmol) wurde zugegeben. Die entstandene Suspension wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 1N NaOH (100 ml) gegossen und mit EtOAc (3x 100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde kombiniert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Entfernen des Lösemittels ergab Produkt 2 (1,2 g, 62 %). Eine weitere Abtrennung mittels PTLC (5 % 2M NH_3 in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab β -2 (Spot 1) und α -2 (Spot 2) in einem Verhältnis von 1:2. β -2: ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,81-1,15 (m, 2H), 1,11-1,38 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,82-2,01 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,45 (br m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), α -2: ^1H NMR(CDCl_3): δ 0,95 (m, 1H), 1,10-1,40 (m, 5H), 1,41 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,52-1,65 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,84-2,0 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,42 (br s, 1H), 4,70 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

Schritt 2:

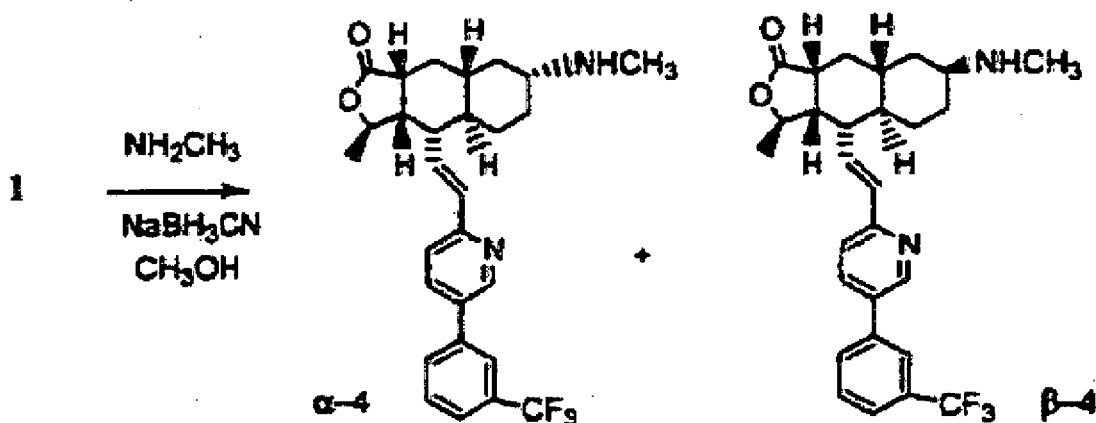
[0060] Verbindung α -2 (110 mg), Ethylchlorformiat (0,4 ml) und Et_3N (0,5 ml) in CH_2Cl_2 (6 ml) wurden für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt durch PTLC (EtOAc/Hexan, 1:1) abgetrennt, um die Titelverbindung (100 mg, 79 %) zu ergeben. MS m/z 543 ($M+1$). HRMS: berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ ($M+1$): 543,2471, gefunden: 543,2467.

Beispiel 1A (Vergleichsbeispiel*)

N-Methylverbindung zum Vergleich



Schritt 1:



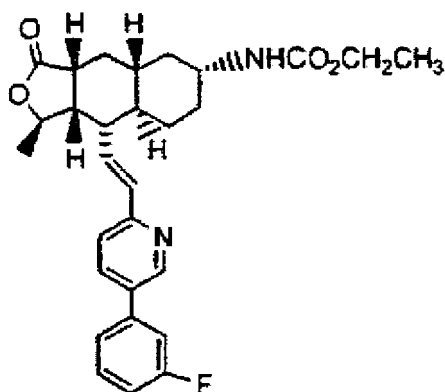
*nicht innerhalb des Umfangs der Erfindung

[0061] Verbindung 1 (646 mg, 1,38 mmol) wurde in 2,0 M CH_3NH_2 in CH_3OH (15 ml, 30 mmol) aufgelöst und bei RT für 5 Min. gerührt, mit anschließender Zugabe von NaCNBH_3 (173 mg, 2,75 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Das Entfernen des Lösemittels, gefolgt von einer PTLC-Abtrennung (7 % 1 M NH_3 in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab β -4 (Spot 1, 76 mg, 11 %) und α -4 (Spot 2, 100 mg, 15 %). β -4: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,24 (m, 5H), 1,42 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,42-1,61 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,51-6,63 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), α -4: ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 5H), 1,41 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,82-1,95 (m, 5H), 2,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,51-6,63 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,75-7,85 (m, 4H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

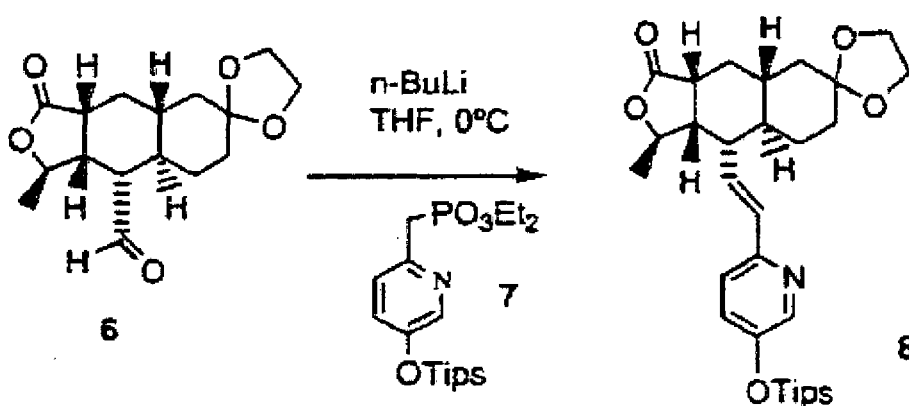
Schritt 2:

[0062] Verbindung α -4 (50 mg), Ethylchloroformiat (0,15 ml) und Et_3N (0,3 ml) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt mittels PTLC ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$, 1:1) abgetrennt, um die Titelverbindung (48 mg, 84 %) zu ergeben. MS m/z 557 ($M+1$). HRMS berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ ($M+1$): 557,2627, gefunden: 557,2620.

Beispiel 2

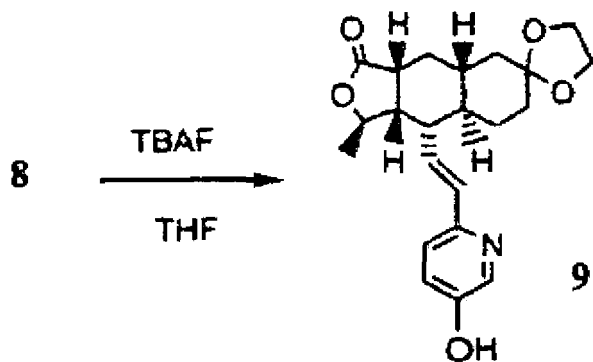


Schritt 1:



[0063] Phosphonat 7, beschrieben in US 6,063,847, (3,27 g, 8,1 mmol) wurde in THF (12 ml) aufgelöst und auf 0°C abgekühlt, mit anschließender Zugabe von 2,5 M n-BuLi (3,2 ml, 8,1 mmol). Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für 10 Minuten gerührt und auf RT erwärmt. Eine Lösung aus Aldehyd 6, beschrieben in US 6,063,847, in THF (12 ml) wurde zu der Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Min. gerührt. Eine wässrige Standardaufarbeitung, gefolgt von einer Säulenchromatographie (30-50 % EtOAc in Hexan) ergab Produkt 8. ¹HNMR (CDCl₃): δ 0,92-1,38 (m, 31H), 1,41 (d, J= 6 Hz, 3H), 1,40-1,55 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,89 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,28-6,41 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 8,19 (br s, 1H).

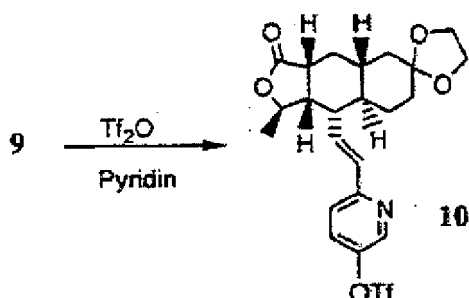
Schritt 2:



[0064] Verbindung 8 (2,64 g, 4,8 mmol) wurde in THF (48 ml) aufgelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt, gefolgt von einer Zugabe von 1M TBAF (4,8 ml). Die Reaktionsmischung wurde für 5 Min. gerührt, mit anschließender wässriger Standardaufarbeitung. Eine Säulenchromatographie (50 % EtOAc/Hexan) ergab

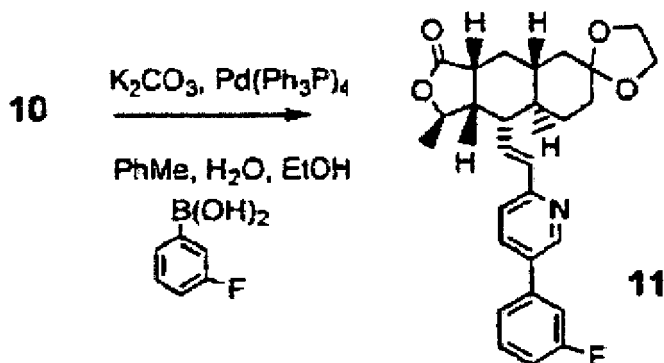
Produkt 9 (1,9 g, 100 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,55 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,70-1,82 (m, 3H), 1,85-1,90 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,18-6,45 (m, 2H), 7,19 (br s, 2H), 8,19 (br s, 1H).

Schritt 3:



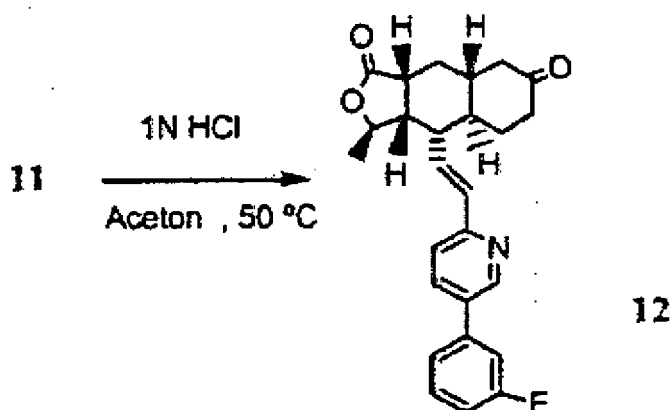
[0065] Zu einer Lösung der Verbindung 9 (250 mg, 0,65 mmol) in Pyridin (5 ml), abgekühlt auf 0°C , wurde Tf_2O (295 μL , 2,1 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Eine wässrige Standardaufarbeitung, gefolgt von einer Säulenchromatographie, ergab Produkt 10 (270 mg, 80 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,55 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,70-1,82 (m, 3H), 1,85-1,90 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,42-6,68 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Schritt 4:



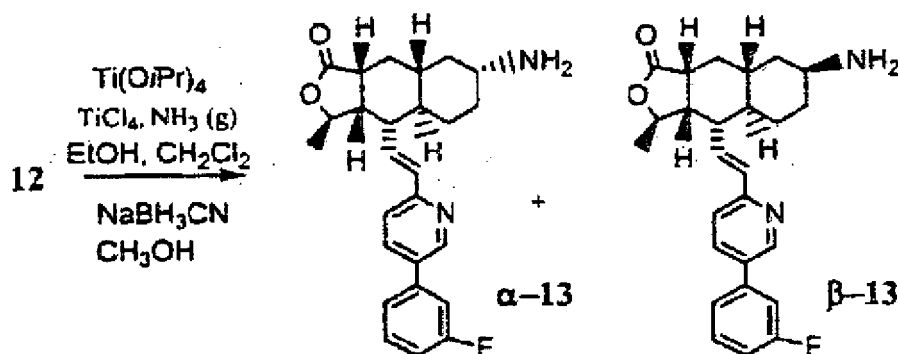
[0066] Verbindung 10 (560 mg, 1.1 mmol), 3-Fluorphenylboronsäure (180 mg, 1,3 mmol) und K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) wurden mit Toluol (4,4 ml), H_2O (1,5 ml) und EtOH (0,7 ml) in einem verschlossenen Rohr gemischt. Unter einer N_2 -Atmosphäre wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110 mg, 0,13 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 100°C für 2 h unter N_2 erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt, zu EtOAc (30 ml) gegossen und mit Wasser (2X20 ml) gewaschen. Die EtOAc-Lösung wurde mit NaHCO_3 getrocknet und bei vermindertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben. Die präparative TLC-Abtrennung des Rückstands (50 % EtOAc in Hexan) ergab Produkt 11 (445 mg, 89 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,59 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,82 (-m, 1H), 1,91 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Schritt 5:



[0067] Verbindung 11 (445 mg, 0,96 mmol) wurde in einer Mischung aus Aceton (10 ml) und 1 N HCl (10 ml) aufgelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 50°C für 1 h erwärmt. Eine wässrige Standardaufarbeitung mit anschließender präparativer TLC-Abtrennung (50 % EtOAc in Hexan) ergab Produkt 12 (356 mg, 89 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,21-1,45 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,58-1,65 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,35-2,51 (m, 5H), 2,71 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,52-6,68 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Schritt 6:



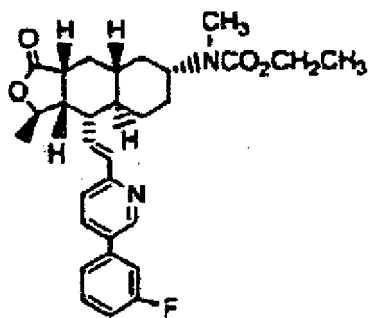
[0068] Verbindung 12 (500 mg, 4,2 mmol) wurde in EtOH (40 ml) und CH_2Cl_2 (15 ml) aufgelöst, NH_3 (g) wurde in die Lösung für 5 Min. eingeblasen. Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt, gefolgt von einer Zugabe von Ti(OiPr)_4 (1,89 ml, 6,3 mmol). Nach dem Rühren bei 0°C für 1 Stunde wurde 1M TiCl_4 (6,3 ml, 6,3 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 45 Min. gerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wurde in CH_3OH (10 ml) aufgelöst und NaBH_3CN (510 mg, 8 mmol) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 1 N NaOH (100 ml) gegossen und mit EtOAc (3x 100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde kombiniert und mit NaHCO_3 getrocknet. Das Entfernen des Lösemittels und die Abtrennung mittels PTLC (5 % 2M NH_3 in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab β -13 (Spot 1, 30 mg, 6 %) und α -13 (Spot 2, 98 mg, 20 %). β -13: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50-1,38 (m, 5H), 1,42 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,51-1,75 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,38 (br s, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,59 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,77 (d, $J = 2$ Hz, 1H), α -13: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,95 (m, 2H), 1,02-1,35 (m, 6H), 1,41 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,82-1,95 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H).

Schritt 7:

[0069] Die Verbindung α -13 (300 mg, 0,71 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) aufgelöst, gefolgt von einer Zugabe von Et_3N (0,9 ml). Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und es wurde Ethylchloroformiat (0,5 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt durch präparative TLC (EtOAc/Hexan, 1:1) abgetrennt, um die Titelverbindung (14) (300 mg, 86 %) zu ergeben. MS m/z 493 ($M+1$). HRMS berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ ($M+1$): 493,2503, gefunden 493,2509.

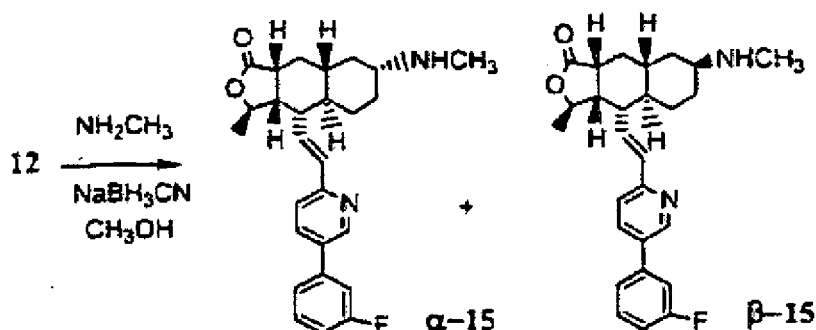
Beispiel 2A (Vergleichsbeispiel*)

N-Methylverbindung zum Vergleich



*nicht innerhalb des Umfangs der Erfindung

Schritt 1:

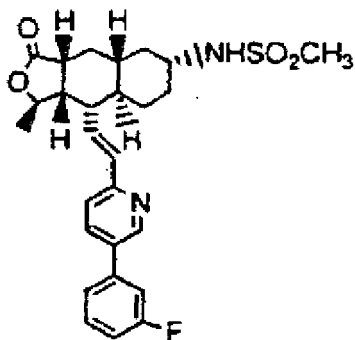


[0070] Verbindung 12 (130 mg, 0,31 mmol) wurde in 2,0 M CH_3NH_2 in CH_3OH (5 ml, 10 mmol) aufgelöst. Nach dem Rühren bei RT für 5 Min. wurde NaCNBH_3 (40 mg, 0,62 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Das Entfernen des Lösemittels, gefolgt von einer PTLC-Abtrennung (7 % 1 M NH_3 in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab β -15 (Spot 1, 20 mg, 15 %) und α -15 (Spot 2, 25 mg, 19 %). β -15: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,15-1,25 (m, 5H), 1,42 (m, 3H), 1,42-1,61 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 3H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,51-6,61 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H) α -15: ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,90 (m, 2H), 1,10-1,35 (m, 5H), 1,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,82-2,01 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,55-2,65 (br s, 1H), 2,71 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,51-6,63 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Schritt 2:

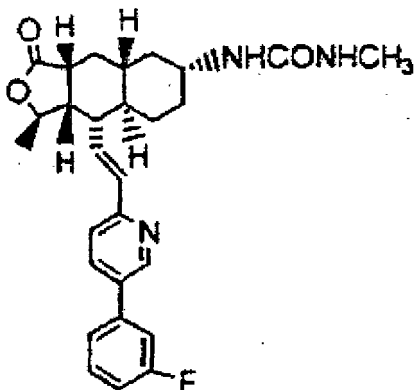
[0071] Verbindung α -15 (25 mg, 0,06 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) aufgelöst, mit anschließender Zugabe von Et_3N (0,2 ml). Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und Ethylchloroformiat (0,1 ml) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt durch präparative TLC ($\text{EtOAc}/\text{Hexan}$, 1:1) abgetrennt, um die Titelverbindung (25 mg, 85 %) zu ergeben. MS m/z 507 ($M+1$). HRMS berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ ($M+1$): 507,2659, gefunden 507,2652.

Beispiel 3



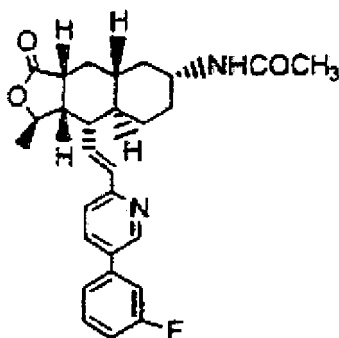
[0072] Verbindung α -13 (10 mg, 0,02 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 ml) aufgelöst, mit anschließender Zugabe von Et_3N (0,5 ml). Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und es wurde $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,2 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt durch präparative TLC (EtOAc/Hexan , 1:1) abgetrennt, um die Titelverbindung (10 mg, 84 %) zu ergeben. MS m/z 499 ($M+1$). HRMS berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{FS}$ ($M+1$): 499,2067, festgestellt 499,2071.

Beispiel 4



[0073] Verbindung α -13 (50 mg, 0,1 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (5 ml) aufgelöst, mit anschließender Zugabe von CH_3NCO (250 mg). Die Reaktionsmischung wurde bei RT für 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt durch präparative TLC ($\text{CH}_3\text{OH/CH}_2\text{Cl}_2$, 7 %) abgetrennt, um die Titelverbindung (60 mg als HCl-Salz, 98 %) zu ergeben. MS m/z 478 ($M+1$). HRMS berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ ($M+1$): 478,2506, gefunden 478,2516.

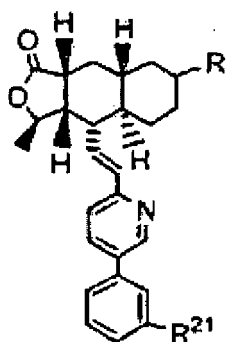
Beispiel 5



[0074] Verbindung α -13 (50 mg, 0,1 mmol) wurde in CH_2Cl_2 (3 ml) aufgelöst, mit anschließender Zugabe von Et_3N (0,5 mL). Die Reaktionsmischung wurde auf 0°C abgekühlt und Essigsäureanhydrid (0,2 ml) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt

durch präparative TLC (CH₃OH/CH₂Cl₂, 8 %) abgetrennt, um die Titelverbindung (52 mg, 94 %) zu ergeben. MS m/z 463 (M+1). HRMS berechnet für C₂₈H₃₂N₂O₃F (M+1): 463,2397, gefunden 463,2399.

[0075] Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren wurden Verbindungen der folgenden Struktur hergestellt.



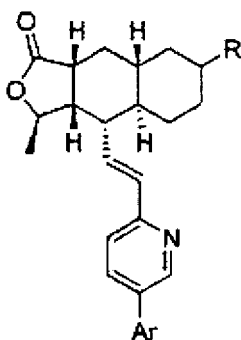
worin R²¹ und R wie in Tabelle 1 angegeben sind.

Tabelle 1

Bsp.	R ²¹	R	Physikalische Daten
6	-CF ₃	-NHCO ₂ - t-Butyl	MS (M+1): beobachtet: 571
7	-CF ₃	- NHCO ₂ CH	HRMS (M+1): beobachtet: 529,2323
8	-CF ₃	- NHCO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 543,2467
9	-CF ₃	-NHCO ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 573,2569
10	H	-NHCO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 475,2592
11	F	◀NHCO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 493,2509
12*	-CF ₃	-N (n-Pr) CO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 585,2951
13*	-CF ₃	-N (n-Pr) CO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 585,2951
14	-CF ₃	◀NHCOCH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 513,2362
15	-CF ₃	NHCOCH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 513,2367
16	F	NHCOCH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 477,2560
17	F		HRMS (M+1): beobachtet: 489,2557
18	F	NHCOCH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 463,2401
19	-CF ₃	-NHCOCH ₂ OCH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 543,2465
20	-CF ₃	-NHCOCH ₂ OC (O) CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 571,2416
21	-CF ₃	-NHCONHCH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 542,2636
22	-CF ₃	-NHCONHCH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 556,2795
23	F	NHCONHCH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 478,2511
24	F	-NHCONHCH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 492,2669
25	F	NHCONHCH ₂ CH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 492,2668
26	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 563,2198
27	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 549,2024
28	-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 577,2352

Bsp.	R ²¹	R	Physikalische Daten
29	H	-NHSO ₂ CH ₃	HRMS (M+1) : beobachtet: 481,2164
30	-CF ₃	NHSO ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 549,2026
31	F	NHSO ₂ CH ₂ CH ₃	HRMS (M+1): beobachtet: 513,2217
*Vergleichsbeispiel - nicht innerhalb des Umfangs der Erfindung			

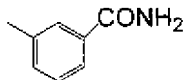



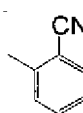

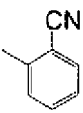
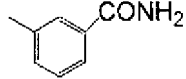
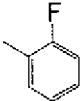
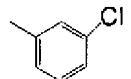
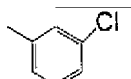
[0076] Die folgenden Analoga wurden unter Einsatz von weiteren Variationen von W, ausgewählt aus substituierten Phenyl- und Heteroarylgruppen, hergestellt:

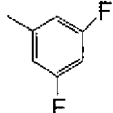
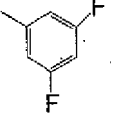
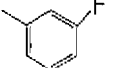
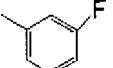
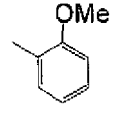
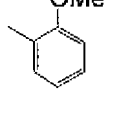

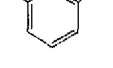


worin R und Ar wie in Tabelle 3 angegeben sind:

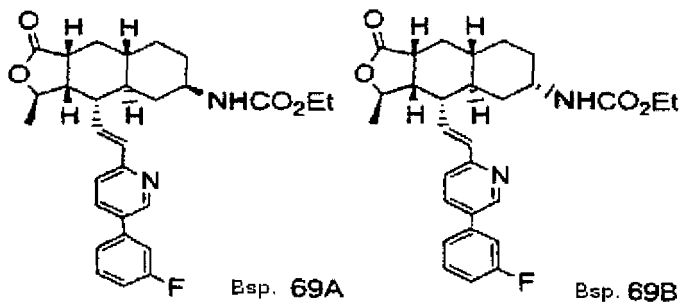
TABELLE 3

Bsp.	Ar	-R	Physikalische Daten
44		NHCO ₂ Et	Ms m/z 476 (MH ⁺)
45		NHCO ₂ Et	Ms m/z 493 (MH ⁺)
46		NHCO ₂ Et	Ms m/z 521 (MH ⁺)
47		NHCO ₂ Et	Ms m/z 506 (MH ⁺)
48		NHCO ₂ Et	Ms m/z 477 (MH ⁺)
49		NHCO ₂ Et	Ms m/z 476 (MH ⁺)

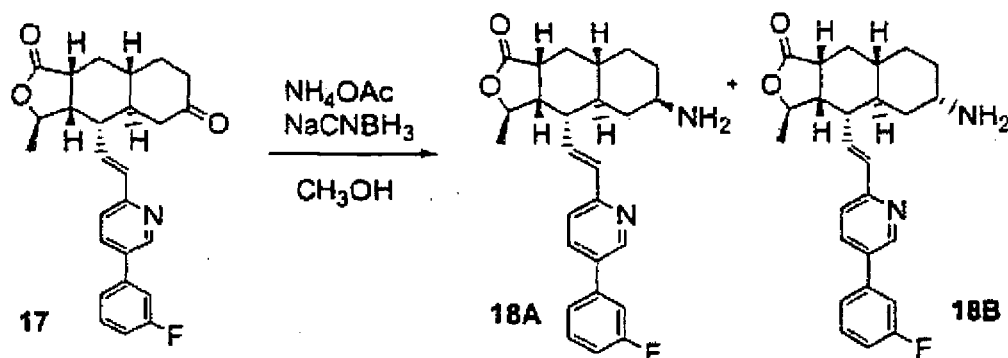
Bsp.	Ar	-R	Physikalische Daten
50		NHCO ₂ Et	Ms m/z 518 (MH ⁺)
51		NHCO ₂ Et	Ms m/z 476 (MH ⁺)
52		NHCO ₂ Et	Ms m/z 482 (MH ⁺)
53		NHCO ₂ Et	Ms m/z 465 (MH ⁺)
54		NHCO ₂ Et	Ms m/z 500 (MH ⁺)
55		NHCO ₂ Et	Ms m/z 476 (MH ⁺)
56		NHCO ₂ Et	Ms m/z 500 (MH ⁺)
57		NHCO ₂ Et	Ms m/z 518 (MH ⁺)
58		NHCO ₂ Et	Ms m/z 493 (MH ⁺)
59		NHCO ₂ Et	Ms m/z 509 (MH ⁺)
60		NHCO ₂ Et	Ms m/z 509 (MH ⁺)

Bsp.	Ar	-R	Physikalische Daten
61		NHCO ₂ Et	Ms m/z 511 (MH ⁺)
62		NHCO ₂ Et	Ms m/z 511 (MH ⁺)
63		NHCO ₂ CH ₂ CONH ₂	Ms m/z 522 (MH ⁺)
64		NHCO ₂ CH ₂ CONH ₂	Ms m/z 522 (MH ⁺)
65		NHCO ₂ Et	Ms m/z 505 (MH ⁺)
66		NHCO ₂ Et	Ms m/z 505 (MH ⁺)
67		NHCO ₂ CH ₂ CO ₂ Me	Ms m/z 537 (MH ⁺)
68		NHCO ₂ CH ₂ CO ₂ H	Ms m/z 523 (MH ⁺)

Beispiel 69



Schritt 1:

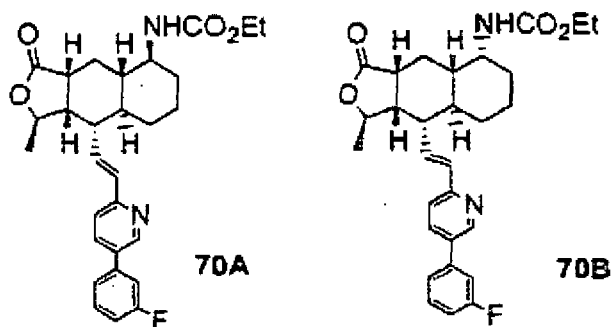


[0077] Verbindung 17 (100 mg, 0,239 mmol), hergestellt wie beschrieben in US 6,063,847 wurde mit Ammoniumacetat (1,84 g, 23,9 mmol) und NaCNBH_3 (24 mg, 0,38 mmol) in CH_3OH (7 ml) bei RT unter N_2 für 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit NH_4OH (10 ml, 29 % wässrig) behandelt, mit CH_2Cl_2 (75 ml) und mit NaHCO_3 (gesättigt) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert. Die PTLC-Abtrennung des Rückstands mit 2,0 M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5-95) als Eluent ergab 18A (43 mg, 43 %, geringerer R_f), MS (ESI) m/z 421 (MH^+), und 18B (17 mg, 17 %, höherer R_f), MS (ESI) m/z 421 (MH^+).

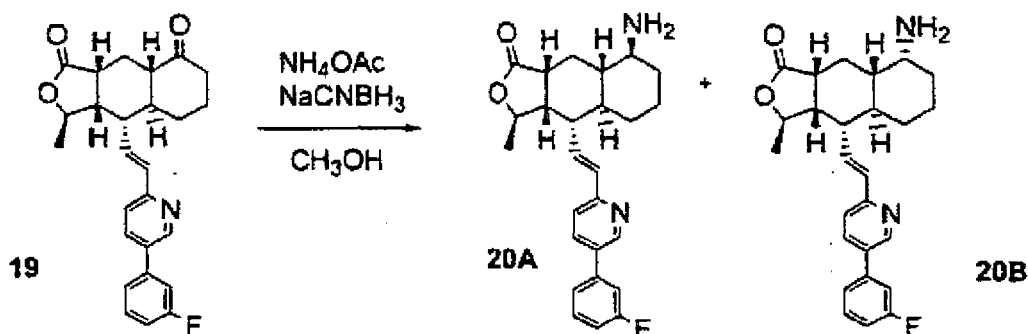
Schritt 2:

[0078] Verbindung 18A (0,100 g, 0,238 mmol) wurde mit Ethylchloroformiat (0,195 ml, 2,38 mmol) und Et_3N (0,5 ml, 3,6 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) bei 0°C für 10 Min. und bei RT für 1 h gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit NaHCO_3 (gesättigt) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert. Eine Flashchromatographie des Rückstands auf einer Silikagelsäule mit EtOAc -Hexan (50-50) als Eluent ergab Beispiel 69A (100 mg, 85 %). MS (ESI) m/z 493 (MH^+). Verbindung 32B wurde auf ähnliche Weise aus 18B hergestellt. MS (ESI) m/z 493 (MH^+).

Beispiel 70



Schritt 1:

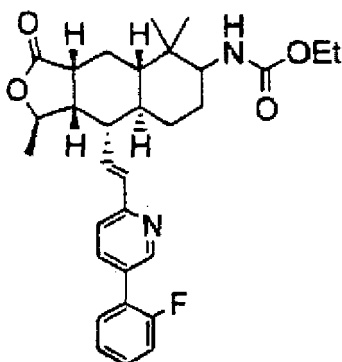


[0079] Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 32, Schritt 1, ausgehend von der Verbindung 19 (siehe US 6,063,847), wird 20A (geringeres R_f), MS (FAB) m/z 421 (MH^+) und 20B (höheres R_f), MS (FAB) m/z 421 (MH^+) hergestellt.

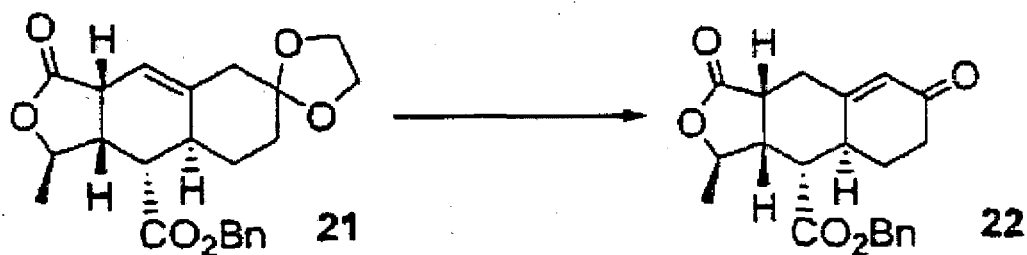
Schritt 2:

[0080] Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 69, Schritt 2, wurde Beispiel 70A aus Verbindung 20A hergestellt: MS (ESI) m/z 493 (MH^+). Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 69, Schritt 2, wurde Beispiel 70B aus Verbindung 20B hergestellt: MS (ESI) m/z 493 (MH^+).

Beispiel 71

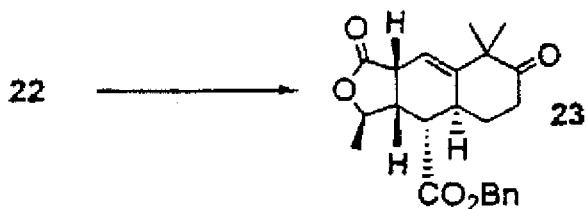


Schritt 1:



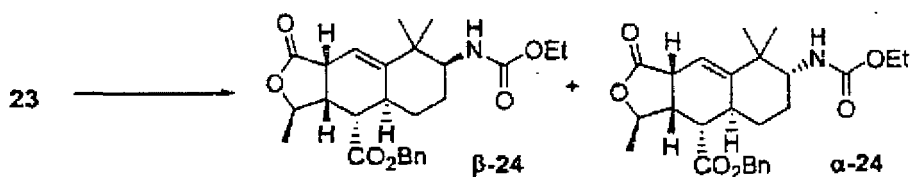
[0081] Lacton 21, beschrieben in US 6,063,847 (10 g, 0,0251 mol) wurde in Aceton aufgelöst, 1N HCl wurde zugegeben und die Mischung wurde für 4 Stunden bei 55°C erwärmt. Es wurde ermöglicht, dass die Mischung auf RT abgekühlt wird, mit $NaHCO_3$ neutralisiert wird und EtOAc extrahiert wird. Die Extrakte wurden getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert, um 22 (7,35 g) als Öl zu ergeben. MS m/z 355 ($M+1$).

Schritt 2:



[0082] Keton 22 (7,35 g, 0,0207 mol) wurde in THF aufgelöst und auf 0°C abgekühlt. Kalium-tert-butoxid (2,55 g, 1,1 Äqu.) wurde zugegeben. Nach dem Rühren für 10 Min. wurde CH_3I (2,58 ml, 2 Äqu.) zugegeben. Die Mischung wurde für 2,5 h gerührt. Eine wässrige Aufarbeitung mit $NH_4Cl_{(gesättigt)}$ mit anschließender Säulenchromatographie (30-50 % EtOAc in Hexan) ergab 23 (1,63 g). MS m/z 383 ($M+1$).

Schritt 3:



[0083] Keton 23 (1,634 g, 0,00426 mol) wurde in CH_3OH aufgelöst, NH_4OAc und NaCNBH_3 wurden zugegeben. Die Mischung wurde für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit NH_4OH abgeschreckt und die Mischung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet und konzentriert, um ein Öl zu ergeben. MS m/z 383 (M+1).

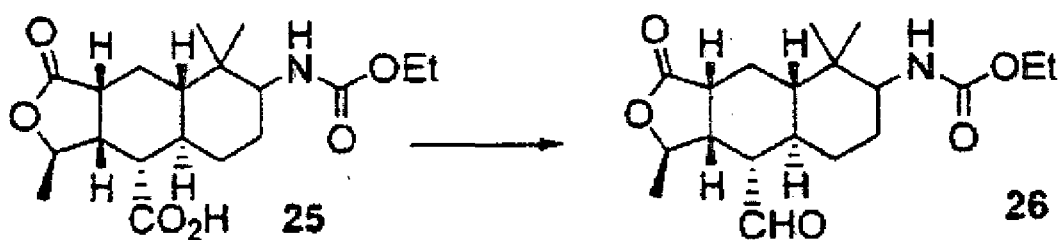
[0084] Das Öl wurde in CH_2Cl_2 aufgelöst, Et_3N wurde zugegeben und die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt. Es wurde Ethylchlorformiat zugegeben und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Eine wässrige Aufarbeitung mit $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{gesättigt})}$ mit anschließender Säulenchromatographie (30 % EtOAc in Hexan) ergab 0,797 g einer untrennbaren 3:1-Mischung aus α -24 und β -24. MS m/z 456 (M+1).

Schritt 4:



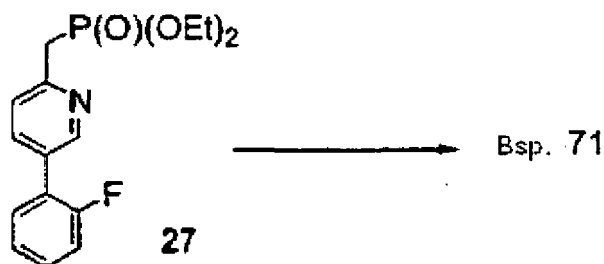
[0085] Die Produktmischung aus Schritt 3 (330 mg, 0,724 mmol) wurde in EtOAc (14 ml) aufgelöst und Pd (C) (10 Gew.-%) wurde zugegeben. Die Mischung wurde unter H_2 (1 atm) für 2 h gerührt. Die Mischung wurde filtriert, konzentriert und in CH_3OH (15 ml) aufgelöst. Es wurde PtO_2 (10 Gew.-%) zugegeben, die Mischung wurde unter H_2 -Atmosphäre (50 psi) gesetzt und auf einem Parr-Shaker für 3 Tage gerührt. Die Mischung wurde filtriert und konzentriert, um 280 mg Säuren 25 zu ergeben. MS m/z 368 (M+1).

Schritt 5:



[0086] Die Rohsäuren 25 (0,724 mmol) wurden in CH_2Cl_2 aufgelöst. $(\text{COCl})_2$ (0,1 ml, 1,5 Äqu.) und ein Tropfen DMF wurden zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Min. gerührt, bis das $^1\text{H-NMR}$ eine komplette Umwandlung zeigte. Das CH_2Cl_2 wurde durch Toluol ersetzt und die entstandene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt. Pd $(\text{Ph}_3\text{P})_4$ wurde zugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe von Bu_3SnH . Nach dem Rühren bei 0°C für 30 Min. zeigte TLC eine vollständige Reaktion. Eine Säulenchromatographie (20-50 % EtOAc in Hexan) ergab 248 mg Aldehyde 26. MS m/z 352 (M+1)

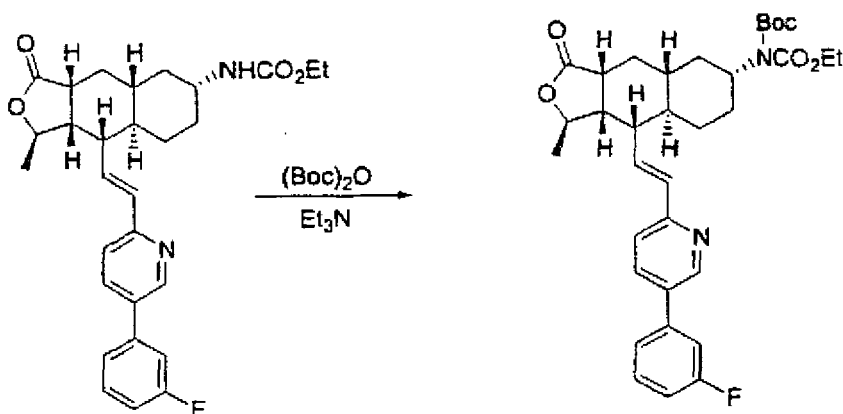
Schritt 6:



[0087] Phosphonat 27 (248 mg, 0,768 mmol, 3 Äqu.), siehe US 6,063,847 wurde in THF (4 ml) aufgelöst und die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt. LHMDs (0,768 ml, 3 Äqu. einer 1M Lösung in THF) wurde zugegeben und die entstandene Mischung wurde für 30 Min. gerührt. $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (0,227 ml, 3 Äqu.) wurde zugegeben und 5 Min. später wurde eine Lösung der Aldehyde 26 (90 mg, 0,256 mol) in THF (4 ml) zugegeben. Die Mischung wurde für 1,5 h gerührt, bis das TLC eine vollständige Umwandlung zeigte. Gesättigtes Natriumkaliumtartrat wurde zugegeben und das THF wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc extrahiert, getrocknet, konzentriert und mittels PTLC (1:1 EtOAc/Hexan) gereinigt, um die Titelverbindung (80 mg) zu ergeben. MS m/z 521 ($M+1$).

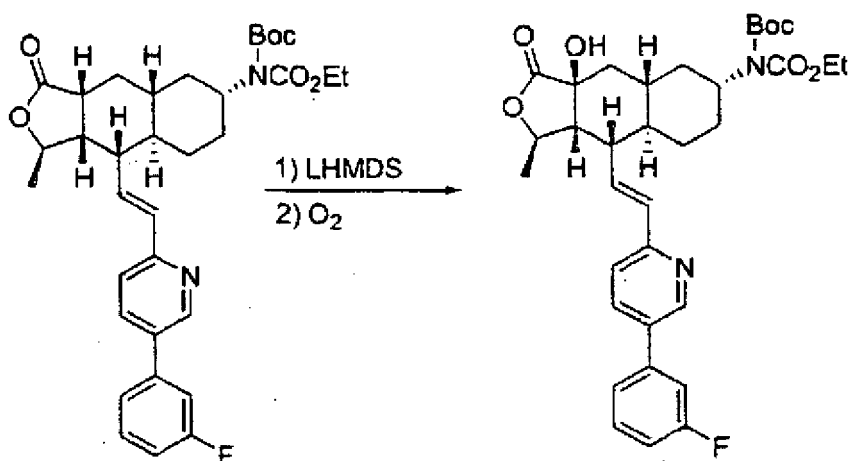
Beispiel 72

Schritt 1:



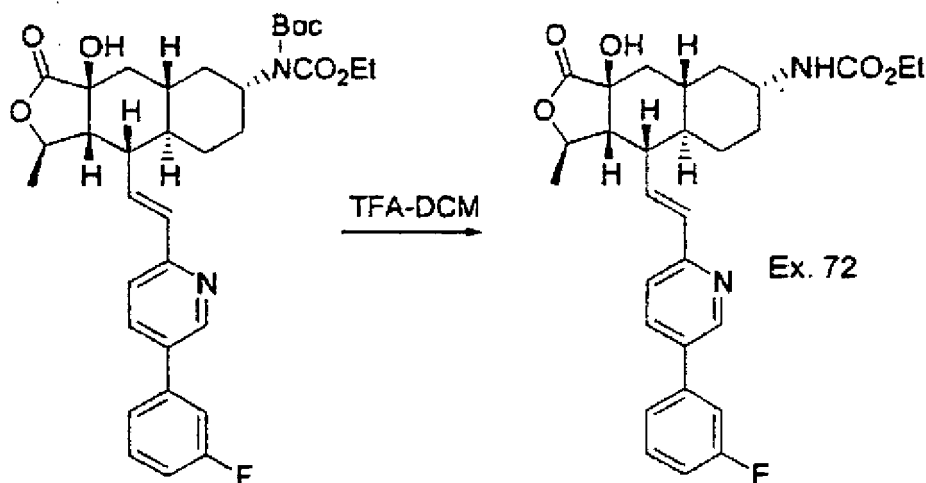
[0088] Zu einer Lösung aus 1,35 g (2,75 mmol) eines Ausgangsmaterials, 0,57 ml Et_3N (4,13 mmol, 1,5 Äquiv.) und 70 mg DMAP (0,57 mmol, 0,2 Äquiv.) in 20 ml CH_3CN bei 60°C wurden 2 Äquivalente $(\text{Boc})_2\text{O}$ zugegeben. Anschließend wurden 5 Äquivalente $(\text{Boc})_2\text{O}$ innerhalb eines Zeitraums von 5 Stunden eingeführt. Die Lösung wurde abgekühlt, konzentriert und chromatographiert, um 0,86 g eines Produkts bereitzustellen. MS: 593,1 (MH^+)

Schritt 2:



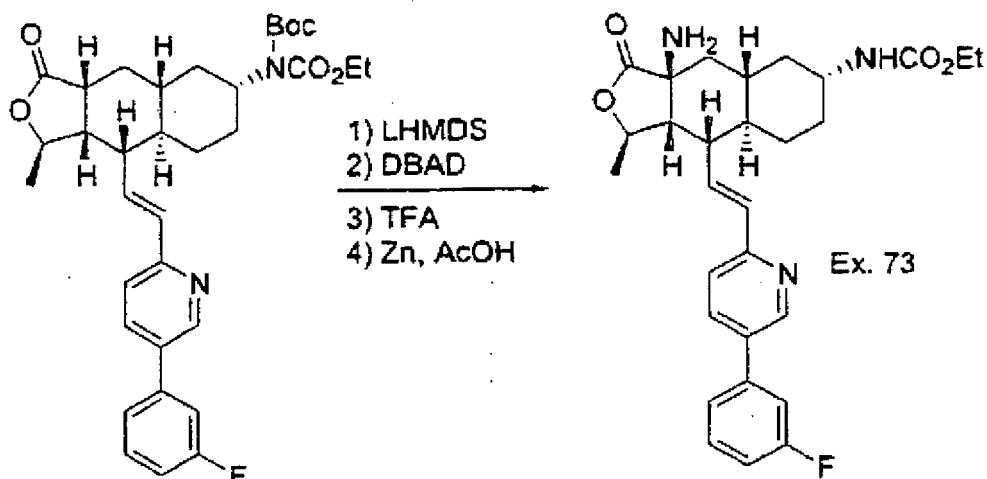
[0089] Zu einer Lösung aus 280 mg (0,47 mmol) eines Ausgangsmaterials in 5 ml THF bei 0°C wurden 0,95 ml (0,95 mmol, 2 Äquiv.) IM LHMDS in THF zugegeben. Die Mischung wurde für 30 Min. gerührt und es wurde O₂ über einen Ballon eingeführt. Nach dem Rühren für 1 Stunde wurde die Reaktion mit der Zugabe von 50 ml wässrigem Na₂SO₃ abgeschreckt und für 1 Stunde gerührt. Die wässrige Schicht wurde mit 3x25 ml Ethylacetat extrahiert und die kombinierte organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und mit 30 % EtOAc-Hexanen chromatographiert, um 125 mg des hydroxylierten Produkts zu ergeben. MS: 609,1 (MH⁺).

Schritt 3:



[0090] Zu einer Lösung aus 125 mg Ausgangsmaterial in 1 ml CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur wurde 1 ml Trifluoressigsäure zugegeben, für 1 Stunde gerührt und konzentriert. Dazu wurden 50 ml von wässrigem Na₂CO₃ zugegeben und mit 3x10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde mit 10 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, konzentriert und mit 50 % EtOAc-Hexanen chromatographiert, um 90 mg des Produkts bereitzustellen. HRMS: 509,2459 (MH⁺)

Beispiel 73

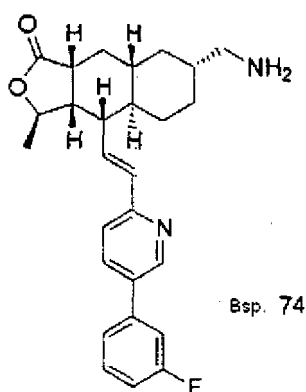


[0091] Zu einer Lösung aus 500 mg (0,84 mmol) Ausgangsmaterial in 8 ml THF wurden 1,7 ml (1,7 mmol, 2 Äquiv.) IM LHMDS in THF zugegeben. Die Lösung wurde für 30 Minuten gerührt und auf -78°C abgekühlt, und eine Lösung von 390 mg (1,7 mmol, 2 Äquiv.) Di-tert-butylazodicarboxylat (DBAD) in 2 ml THF wurde zugegeben. Die Reaktion ließ man auf Raumtemperatur über einen Zeitraum von 3 h erwärmen, sie wurde in 100 ml wässriges NH_4Cl gegossen und mit 3×30 ml EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 30 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um das Rohprodukt bereitzustellen.

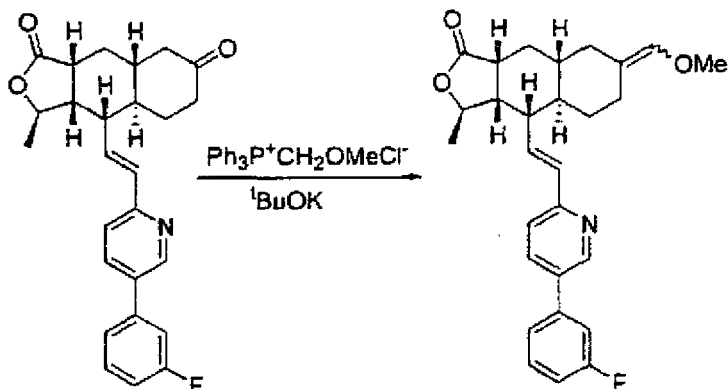
[0092] Dies wurde mit 15 ml 1:1 TFA-DCM bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, konzentriert und mit 100 ml wässrigem Na_2CO_3 basisch eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit 3×25 ml DCM extrahiert, kombinierte organische Schichten wurden mit 25 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um das Rohhydrazid bereitzustellen. Das Rohhydrazid wurde in 10 ml Eisessigsäure aufgelöst und 2 g Zn-Pulver wurde in kleinen Anteilen zugegeben und es wurde für etwa 1,5 h gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und mit 100 ml DCM gespült. Die DCM-Lösung wurde mit 2×50 ml H_2O , 2×50 ml wässrigem NaHCO_3 , 50 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, konzentriert und mit 87:10:3 DCM-Aceton-MeOH chromatographiert, um 105 mg des Produkts bereitzustellen.

HRMS: 508,2607 (MH^+)

Beispiel 74

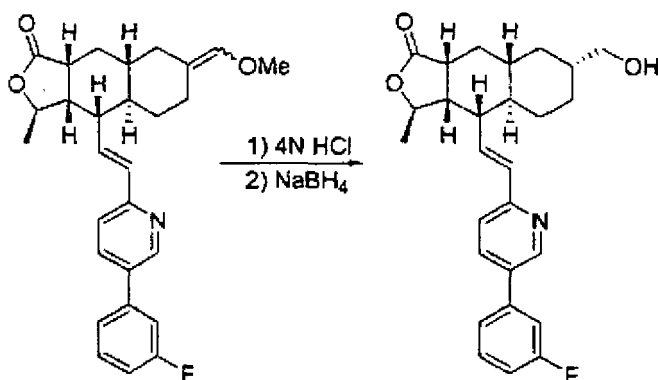


Schritt 1:



[0093] Zu einer Lösung aus (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (3,20 g, 9,34 mmol) in 30 ml THF bei 0°C wurde 1M $t\text{BuOK}$ in THF (10,3 ml, 10,3 mmol) zugegeben und für 30 Min. gerührt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus Keton (1,95 g, 4,65 mmol) in 25 ml THF und 10 ml DMF zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, in 300 ml wässriges NH_4Cl gegossen und mit 3x75 ml EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 75 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, konzentriert und mit 40 % EtOAc-Hexanen chromatographiert, um 1,67 g des Produkts bereitzustellen. MS: 448,1(MH^+)

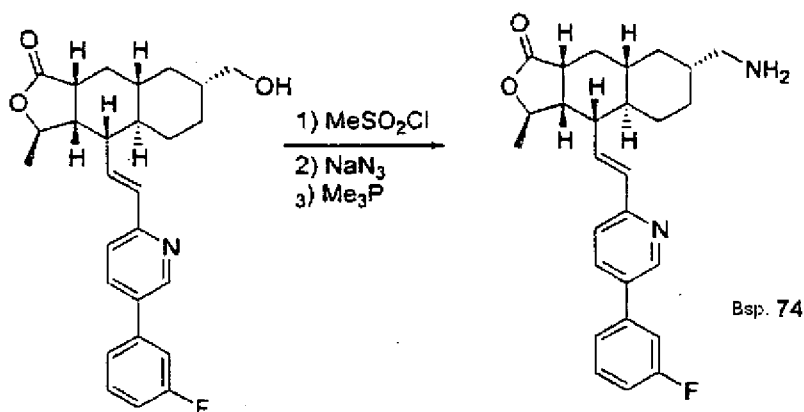
Schritt 2:



[0094] Eine Lösung aus 1,67 g Vinylether in 15 ml 4N HCl in Dioxan und 1,5 ml H_2O wurden bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt, in 250 ml wässriges Na_2CO_3 gegossen und mit 3x50 ml DCM extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, konzentriert und mit 40 % EtOAc-Hexanen chromatographiert, um 1,36 g des Aldehyds bereitzustellen.

[0095] Zu einer Lösung von diesem Aldehyd in 20 ml MeOH und 10 ml THF bei 0°C wurden 120 mg NaBH_4 zugegeben und für 10 Min. gerührt. Es wurde in 150 ml wässriges NH_4Cl gegossen und mit 3x50 ml EtOAc extrahiert. Die kombinierte organische Schicht wurde mit 50 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um 1,27 g Alkohol als weißen Feststoff bereitzustellen. HRMS: 436,2275(MH^+)

Schritt 3:



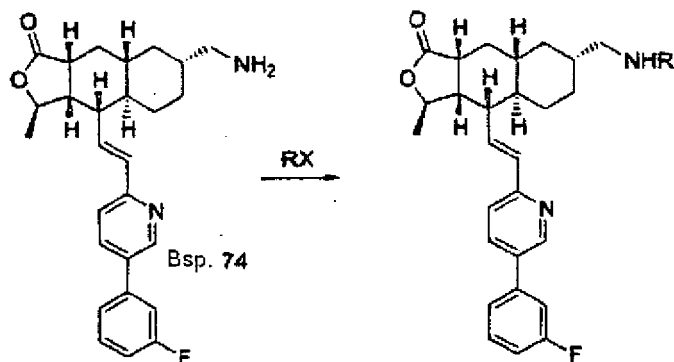
[0096] Zu einer Lösung aus Alkohol (1,27 g, 2,92 mmol) in 20 ml DCM wurden bei ca. -40°C 0,63 ml Et_3N und 0,27 ml MeSO_2Cl zugegeben und es wurde ermöglicht, dass die Lösung auf 0°C über einen Zeitraum von 1 h aufgewärmt wird. Anschließend wurden weitere 0,16 ml Et_3N und 0,07 ml MeSO_2Cl zugegeben und für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Es wurde mit 100 ml EtOAc verdünnt und mit 2x30 ml wässrigem NaHCO_3 , 30 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um 1,6 g Mesylat bereitzustellen.

[0097] Eine Lösung des oben angegebenen Mesylats wurde mit 950 mg NaN_3 (14,6 mmol, 5 Äquiv.) in 10 ml DMSO bei 65°C für 1,5 h gerührt. Es wurde mit 150 ml EtOAc verdünnt, mit 3x50 ml H_2O , 50 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und konzentriert, um 1,3 g Azid bereitzustellen.

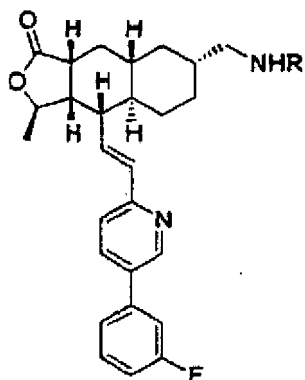
[0098] Zu einer Lösung von diesem Azid in 15 ml EtOAc und 0,2 ml H_2O bei 0°C wurde 1M Me_3P in THF zugegeben und bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Es wurde konzentriert und mit 4 % MeOH-DCM chromatographiert, um 1,06 g des Amins bereitzustellen.

HRMS: 435,2445(MH^+)

Beispiele 75-81 und 83



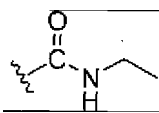
[0099] Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren wurde das Amin mit verschiedenen Elektrophilen behandelt, und Verbindungen der folgenden Struktur wurden hergestellt,



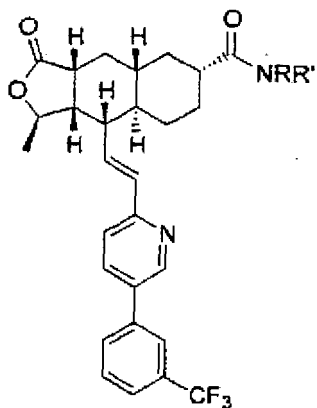
worin R wie in Tabelle 4 angegeben ist:

TABELLE 4

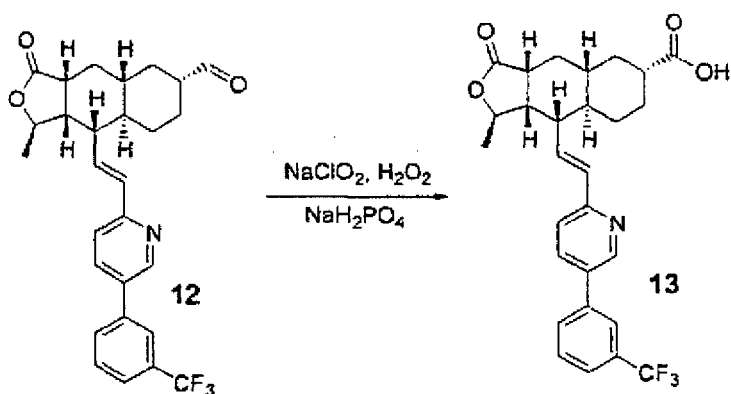
Bsp.	R	HRMS (M ⁺)
74	H	435,2445
75		507, 2664
76		493,2497
77		477,2548
78		491,2703
79		513,2213
80		527,2388
81		506,2822

Bsp.	R	HRMS (M ⁺)
83		506,2822

Beispiele 85-92



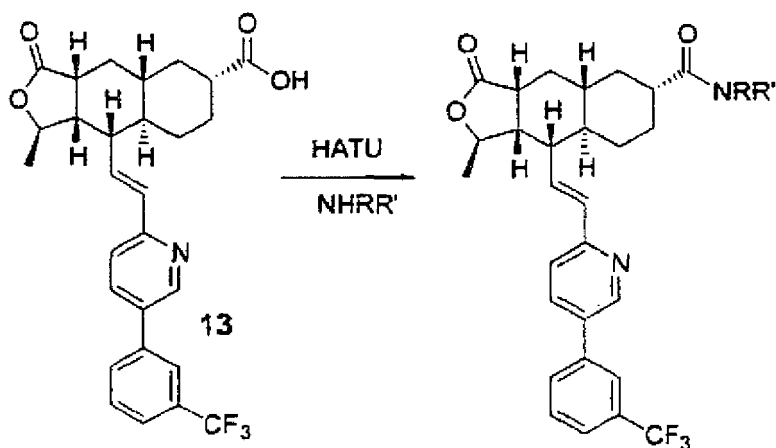
Schritt 1:



[0100] Zu einer Lösung aus Aldehyd (2,19 g, 4,53 mmol) in 40 ml CH₃CN und 5 ml DCM wurde eine Lösung aus NaH₂PO₄ (135 mg, 1,13 mmol, 0,25 Äquiv.) und 30 % wässriges H₂O₂ (0,51 ml, 4,99 mmol, 1,1 Äquiv.) in 8 ml H₂O gegeben. Dazu wurde eine Lösung aus 80 % NaClO₂ (0,72 g, 6,37 mmol, 1,4 Äquiv.) in 5 ml H₂O gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Es wurde mit 150 ml H₂O verdünnt, mit 1N HCl auf einen pH-Wert von ungefähr 3 angesäuert und mit 3×50 ml DCM extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden mit 50 ml Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, konzentriert, um 2,2 g der Carbonsäure als Feststoff bereitzustellen.

HRMS: 450,2077 (MH⁺)

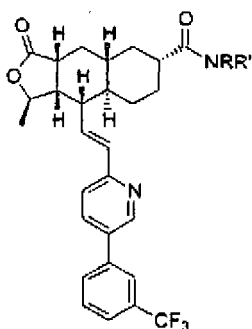
Schritt 2:



Allgemeines Verfahren:

[0101] Zu einer Lösung aus Säure und Amin (3 Äquiv.) in einer DMF-DCM-Mischung wurde HATU (2 Äquiv.) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit EtOAc verdünnt, mit wässrigem NaHCO₃, Salzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, konzentriert und chromatographiert, um das Amid bereitzustellen.

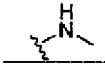
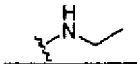
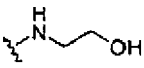
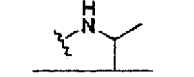
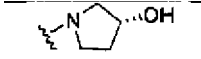

[0102] Unter Verwendung der oben beschriebenen Verfahren wurden Verbindungen mit der folgenden Struktur hergestellt:



worin NRR' wie in Tabelle 5 angegeben ist:

TABELLE 5

Bsp.	NRR'	(MH ⁺) HRMS
85		576,2481
86		576,2472

Bsp.	NRR'	(MH+) HRMS
87		513,2370
88		527,2517
89		543,2477
90		541, 2669
91		568,2632
92		569,2627

[0103] Zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen aus den Verbindungen, die durch diese Erfindung beschrieben werden, können inerte, pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe entweder Feststoffe oder Flüssigkeiten sein. Feststoffformpräparationen schließen Pulver, Tabletten, dispegierbare Granalien, Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse (Cachets) und Suppositorien ein. Die Pulver und Tabletten können aus etwa 5 bis etwa 95 Prozent aktivem Bestandteil umfasst sein. Geeignete Feststoffträgerstoffe sind im Stand der Technik bekannt, z.B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker oder Lactose. Es können Tabletten, Pulver, Cachets und Kapseln als Feststoffdosierungsformen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden. Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffen und Verfahren der Herstellung für zahlreiche Zusammensetzungen können in A. Gennaro (ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20 te Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, (2000) gefunden werden.

[0104] Flüssigformpräparationen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Beispielsweise können Wasser oder Wasser-Propylenglykol-Lösungen für die parenterale Injektion oder Zugabe von Süßungsmitteln und Trübungsmittel für orale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen erwähnt werden. Flüssigformpräparationen können auch Lösungen für die intranasale Verabreichung einschließen.

[0105] Aerosolpräparationen, die für die Inhalierung geeignet sind, können Lösungen und Feststoffe in Pulverform einschließen, welche in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, wie ein inert komprimiertes Gas, z.B. Stickstoff, vorliegen können.

[0106] Auch eingeschlossen sind Feststoffformpräparationen, von denen beabsichtigt ist, dass sie kurz vor der Verwendung in Flüssigformpräparationen für entweder die orale oder parenterale Verabreichung umgewandelt werden. Solche Flüssigformen schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein.

[0107] Die Verbindungen der Erfindung können auch transdermal verabreicht werden. Die transdermalen Zusammensetzungen können die Form von Cremes, Lotionen, Aerosolen und/oder Emulsionen einnehmen und können in einem transdermalen Pflaster des Matrix- oder Reservoirtyps, wie es im Stand der Technik für diesen Zweck herkömmlich ist, eingeschlossen sein.

[0108] Vorzugsweise wird die Verbindung oral verabreicht.

[0109] Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Präparation in einer Einheitsdosierungsform vor. In einer solchen Form wird die Präparation in Einheitsdosierungen mit geeigneter Größe unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente, beispielsweise eine wirksame Menge, um den gewünschten Zweck zu erreichen, enthalten.

[0110] Die Tagesdosierung einer Verbindung der Formel I für die Behandlung einer Krankheit oder eines Zustands, die oben erwähnt wurden, beträgt etwa 0,001 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise etwa 0,001 bis etwa 10 mg/kg. Für ein durchschnittliches Körpergewicht von 70 kg liegt der Dosierungslevel somit bei etwa 0,1 bis etwa 700 mg des Arzneimittels pro Tag, abgegeben in einer Einzeldosis oder in einer Dosis, die in 2-4 unterteilt ist.

[0111] Die Menge und Frequenz der Verabreichung der Verbindungen der Erfindung und/oder der pharmazeutisch annehmbaren Salze davon wird gemäß dem Urteil des Klinikoberarztes, der solche Faktoren wie Alter, Zustand und Größe des Patienten betrachtet, wie auch anhand der Schwere der Symptome, die behandelt werden, reguliert.

[0112] Weitere Ausführungsformen der Erfindung umfassen die Verabreichung der Verbindungen der Formel I zusammen mit zumindest einem zusätzlichen kardiovaskulären Mittel. Das beabsichtigte zusätzliche kardiovaskuläre Mittel ist eines, das sich entweder im Atomaufbau oder in der Anordnung von Verbindungen der Formel I unterscheidet. Zusätzliche kardiovaskuläre Mittel, die in Kombination mit den neuen Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden können, schließen Arzneimittel ein, die eine antithrombotische, Antithrombozytenaggregations-, antiatherosklerotische, antirestenotische und/oder Anti-Koagulanz-Aktivität aufweisen. Solche Arzneimittel sind bei der Behandlung von Krankheiten in Zusammenhang mit Thrombosen, einschließlich Thrombose, Atherosclerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Myocardialinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotische und thromboembolytische Apoplexie, periphere vaskuläre Krankheiten, andere kardiovaskuläre Krankheiten, cerebrale Ischämie, entzündliche Störungen und Krebs, wie auch bei anderen Störungen, bei denen Thrombin und dessen Rezeptor eine pathologische Rolle spielen, geeignet. Geeignete kardiovaskuläre Mittel sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Thromboxan-A2-Biosyntheseinhibitoren, wie Aspirin; Thromboxanantagonisten, wie Seratrodast, Picotamid und Ramatroban; Adenosindiphosphat-(ADP)-Inhibitoren, wie Clopidogrel; Cyclooxygenaseinhibitoren, wie Aspirin, Meloxicam, Rofecoxib und Celecoxib; Angiotensinantagonisten, wie Valsartan, Telmisartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan und Eprosartan; Endothelantagonisten, wie Tezosentan; Phosphodiesteraseinhibitoren, wie Milrinon und Enoximon; Angiotensinkonvertierendes-Enzym (ACE)-Inhibitoren, wie Captopril, Enalapril, Enalaprilat, Spirapril, Quinapril, Perindopril, Ramipril, Fosinopril, Trandolapril, Lisinopril, Moexipril und Benazepril; neutrale Endopeptidaseinhibitoren, wie Candoxatril und Ecadotril; Antikoagulationsmittel, wie Ximelagatran, Fondaparin und Enoxaparin; Diuretika, wie Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid und Amilorid; Thrombozytenaggregationsinhibitoren, wie Abciximab und Eptifibatid; und GP IIb/IIIa-Antagonisten besteht.

[0113] Bevorzugte Arten an Arzneimitteln für die Verwendung in Kombination mit den neuen Verbindungen dieser Erfindung sind Thromboxan A2 Biosyntheseinhibitoren, Cyclooxygenaseinhibitoren und

[0114] ADP-Antagonisten. Für die Verwendung in den Kombinationen sind Aspirin und Clopidogrelbisulfat besonders bevorzugt.

[0115] Wenn die Erfindung eine Kombination einer Verbindung der Formel I und eines anderen kardiovaskulären Mittels umfasst, können die beiden aktiven Komponenten gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden oder es kann eine einzelne pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I und ein anderes kardiovaskuläres Mittel in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, verabreicht werden. Die Komponenten der Kombination können individuell oder zusammen in irgendeiner herkömmlichen Dosierungsform, wie Kapsel, Tablette, Pulver, Cachet, Suspension, Lösung, Zäpfchen, Nasalspray usw. verabreicht werden. Die Dosierung des kardiovaskulären Mittels kann aus veröffentlichtem Material bestimmt werden und kann in einem Bereich von 1 bis 1.000 mg pro Dosis liegen.

[0116] In dieser Beschreibung bedeutet der Begriff „zumindest eine Verbindung der Formel I“, dass ein bis drei verschiedene Verbindungen der Formel I in einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder in einem Behandlungsverfahren verwendet werden können. Vorzugsweise wird eine Verbindung der Formel I verwendet. Gleichmaßen bedeutet der Begriff „ein oder mehrere zusätzliche kardiovaskuläre Mittel“, dass ein bis drei zusätzliche Arzneimittel in Kombination mit einer Verbindung der Formel I verabreicht werden können;

vorzugsweise wird eine zusätzliche Verbindung in Kombination mit einer Verbindung der Formel I verabreicht. Die zusätzlichen kardiovaskulären Mittel können nacheinander oder gleichzeitig unter Bezugnahme auf die Verbindung der Formel I verabreicht werden.

[0117] Wenn separate Verbindungen der Formel I und die anderen kardiovaskulären Mittel als separate Zusammensetzung verabreicht werden, können sie in einem Kit bereitgestellt werden, dass in einer einzigen Verpackung einen Behälter umfasst, der eine Verbindung der Formel I in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, und einen separaten Behälter umfasst, der ein anderes kardiovaskuläres Mittel in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, wobei die Verbindung der Formel I und das andere kardiovaskuläre Mittel in Mengen vorliegen, derart, dass die Kombination therapeutisch wirksam ist. Ein Kit ist für die Verabreichung einer Kombination vorteilhaft, wenn beispielsweise die Komponenten zu verschiedenen Zeitintervallen verabreicht werden müssen oder wenn sie in unterschiedlichen Dosierungsformen vorliegen.

[0118] Die Aktivität der Verbindungen der Formel I kann durch die folgenden Verfahren bestimmt werden.

In-Vitro-Testverfahren für die Thrombinrezeptorantagonisten: Herstellung von [³H]haTRAP

[0119] A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1,03 mg) und 10 % Pd/C (5,07 mg) wurden in DMF (250 µl) und Diisopropylethylamin (10 µl) suspendiert. Das Gefäß wurde mit der Tritiumleitung verbunden, in flüssigem Stickstoff gefroren und evakuiert. Anschließend wurde Tritiumgas (342 mCi) zu dem Kolben zugegeben, der bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt wurde. Nach Vervollständigung der Reaktion wurde der Überschuss Tritium entfernt und die reagierte Peptidlösung wurde mit DMF (0,5 ml) verdünnt und filtriert, um den Katalysator zu entfernen. Die gesammelte DMF-Lösung des Rohpeptids wurde mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet, um das labile Tritium zu entfernen. Das Feststoffpeptid wurde in Wasser wieder aufgelöst und es wurde das Gefrier Trocknungsverfahren wiederholt. Das tritiierte Peptid ([³H]haTRAP) wurde in 0,5 ml 0,1 % wässriges TFA aufgelöst und durch HPLC unter Verwendung der folgenden Bedingungen gereinigt: Säule, Vydac C18, 25 cm × 9,4 mm I.D.; mobile Phase, (A) 0,1 % TFA in Wasser, (B) 0,1 % TFA in CH₃CN; Gradient, (A/B) von 100/0 bis 40/60 über 30 Min.; Fließgeschwindigkeit 5 ml/min; Detektion, UV bei 215 nm. Die radiochemische Reinheit von [³H]haTRAP betrug 99 %, wie mit HPLC analysiert. Ein Batch von 14,9 mCi mit einer spezifischen Aktivität von 18,4 Ci/mmol wurde erhalten.

Herstellung der Thrombozytenmembranen

[0120] Thrombozytenmembrane wurden unter Verwendung einer Modifikation des Verfahrens von Natarajan et al (Natarajan et al, Inc. J. Peptide Protein Res., Bd. 45, Seiten 145-151 (1995) von 20 Einheiten von Thrombozytenkonzentraten, erhalten von North Jersey Blood Center (East Orange, N.J.) innerhalb einer Sammlung von 48 Stunden hergestellt. Alle Schritte wurden bei 4°C unter anerkannten Sicherheitsbedingungen bezüglich einer biologischen Gefährdung durchgeführt. Die Thrombozyten wurden bei 100 × g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert, um die roten Zellen zu entfernen. Die überstehende Lösung wurde abgegossen und bei 3.000 × g für 15 Minuten zu den Pelletthrombozyten zentrifugiert. Die Thrombozyten wurden in 10 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 150 mM NaCl, 5 mM EDTA zu einem Gesamtvolumen von 200 ml resuspendiert und bei 4.400 × g für 10 Minuten zentrifugiert. Dieser Schritt wurde zwei zusätzliche Male wiederholt. Die Thrombozyten wurden in 5 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5 5 mM EDTA auf ein Endvolumen von etwa 30 ml resuspendiert und wurden mit 20 Hüben in einem Dounce-Homogenisator homogenisiert. Die Membrane wurden bei 41.000 × g pelletiert, in 40-50 ml 20 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 1 mM EDTA, 0,1 mM Dithiothreitol resuspendiert, und 10 ml Aliquots wurden in flüssigen N₂ gefroren und bei -80°C gelagert. Um die Membranvorbereitung fertigzustellen, wurden die Aliquots aufgetaut, konzentriert und mit 5 Hüben eines Dounce-Homogenizers homogenisiert. Die Membrane wurden pelletiert und 3 Mal in 10 mM Thriethanolamin-HCl, pH-Wert 7,4, 5 mM EDTA gewaschen und in 20-25 ml 50 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 10 mM MgCl₂ 1 mM EGTA und 1 % DMSO resuspendiert. Aliquots der Membrane wurden in flüssigem Stickstoff gefroren und bei -80°C aufbewahrt. Die Membrane waren für mindestens 3 Monate stabil. 20 Einheiten der Thrombozytenkonzentrationen ergaben typischerweise 250 mg des Membranproteins. Die Proteinkonzentration wurde durch ein Lowry-Assay (Lowry et al, J. Biol. Chem., Bd. 193, Seiten 265-275 (1951) bestimmt.

High-Throughput-Thrombinrezeptorradioligandbindungsassay

[0121] Thrombinrezeptorantagonisten wurden unter Verwendung einer Modifikation des Thrombinrezeptorradioligandbindungsassays von Ahn et al. (Ahn et al, Mol. Pharmacol., Bd. 51, Seiten 350-356 (1997) gescreent. Das Assay wurde in 96 Well Nunc Platten (Kat.Nr. 269620) bei einem endgültigen Assayvolumen von 200 µl durchgeführt. Thrombozytenmembrane und [³H]haTRAP wurden auf 0,4 mg/ml bzw. 22,2 nM in einem Bin-

dungspuffer (50 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,1 % BSA) verdünnt. Vorratslösungen (10 mM in 100 % DMSO) der Testverbindungen wurden ferner in 100 % DMSO verdünnt. Sofern es nicht anderweitig angegeben ist, wurden 10 µl von verdünnten Verbindungslösungen und 90 µl eines Radioliganden (Endkonzentration von 10 nM in 5 % DMSO) zu jedem Well zugegeben und die Reaktion wurde durch Zugabe von 100 µl Membrane (40 µg Protein/Well) gestartet. Die Bindung wurde durch 5 % DMSO nicht signifikant inhibiert. Die Verbindungen wurden bei drei Konzentrationen (0,1, 1 und 10 µM) getestet. Die Platten wurden bedeckt und auf einem Lab-Line Titer Plattenschüttler für 1 Stunde bei Raumtemperatur leicht wirbelartig vermischt. Es wurden Packard UniFilter GF/C Filterplatten für mindestens 1 Stunde in 0,1 % Polyethylenimin eingetaucht. Die inkubierten Membrane wurden unter Verwendung eines Packard FilterMate Universal Harvester geerntet und wurden, schnell viermal mit 300 µl eiskaltem 50 mM Tris-HCl, pH-Wert 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA gewaschen. Es wurde ein MicroScint 20 Szintillationscocktail (25 µl) zu jedem Well zugegeben und die Platten wurden in einem Packard TopCount Microplate Szintillationszähler gezählt. Die spezifische Bindung wurde als die Gesamtbindung abzüglich der nicht-spezifischen Bindung definiert, die in Anwesenheit des Überschusses (50 µM) von nicht gelabeltem haTRAP festgestellt wurde. Die %-Inhibierung von einer Verbindung von [³H]haTRAP-Bindung zu Thrombinrezeptoren wurde aus der folgenden Beziehung berechnet:

%-Inhibierung=

$\frac{\text{Gesamtbindungs-Bindung in Anwesenheit einer Testverbindung}}{\text{Gesamtbindung-Nichtspezifische Bindung}} \times 100$

[0122] Affinitätswerte (K_i) wurden anschließend unter Verwendung der folgenden Formel bestimmt:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left[\frac{\text{Konzentration an Radioligand}}{\text{Affinität (KD) des Radioliganden}} \right]}$$

[0123] Somit zeigt ein geringerer Wert an K_i eine höhere Bindungsaffinität an.

Materialien

[0124] A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ und A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ wurden herkömmlich von AnaSpec Inc. (San Jose, CA) synthetisiert. Die Reinheit dieser Peptide war > 95 %. Tritiumgas (97 %) wurde von EG&G Mound, Miamisburg Ohio käuflich erworben. Das Gas wurde nacheinander beladen und auf einem IN/US Systems Inc. Trisorber aufbewahrt. Der MicroScint 20 Szintillationscocktail wurde von Packard Instrument Co. erhalten.

Protokolle für die Ex-Vivo-Thrombozytenaggregation in dem Cynomolgus Gesamtblut

Arzneimittelverabreichung und Blutsammlung:

[0125] Bei Bewusstsein gehaltene Cynomolgus-Affen wurden für 30 Min. equilibriert. Es wurde für die Infusion der Testarzneimittel ein Nadelkatheter in eine Oberarmvene eingeführt. Ein anderer Nadelkatheter wurde in die andere Oberarmvene oder in die Saphenavene eingeführt und für die Blutentnahme verwendet. In solchen Experimenten, bei denen die Verbindung oral verabreicht wird, wird nur ein Katheter verwendet. Eine Baseline-Blutprobe (1-2 ml) wurde in Vacutainerrohre, die einen Thrombininhibitor CVS 2139 (100 pg/0,1 ml Saline) als ein Antikoagulationsmittel enthalten, gesammelt. Der Arzneistoff wurde anschließend intravenös über einen Zeitraum von 30 Min. infusiert. Blutproben (1 ml) wurden bei 5, 10, 20, 30 Min. und 30, 60, 90 Min. nach der Beendigung der Arzneimittelinfusion gesammelt. In PO-Experimenten wurden die Tiere mit dem Arzneistoff unter Verwendung einer Sondenkanüle dosiert. Blutproben wurden bei 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 Min. nach der Dosierung gesammelt. 0,5 ml des Bluts wurden für die Gesamtblutaggregation verwendet und die anderen 0,5 ml wurden für die Bestimmung der Plasmakonzentration des Arzneimittels oder dessen Metaboliten verwendet. Die Aggregation wurde unmittelbar nach der Sammlung der Blutprobe wie unten beschrieben durchgeführt.

Gesamte Blutaggregation:

[0126] Es wurde eine 0,5 ml Blutprobe zu 0,5 ml Saline gegeben und bei 37°C in einem Chronolog-Gesamtblutaggregometer aufgewärmt. Gleichzeitig wurde die Widerstandselektrode in Saline bei 37°C aufgewärmt.

Die Blutprobe mit einem Rührstab wurde in den Aufwärmblock-Well gegeben, die Widerstandselektrode wurde in die Blutprobe gegeben und die Sammlungssoftware wurde gestartet. Die Software lief, bis die Basislinie stabilisiert wurde und anschließend wurde ein 20 Ω Kalibrierungsscheck durchgeführt. 20 Ω entspricht 4 Blöcken der Graphik, hergestellt mit der Computersoftware. Der Agonist (haTRAP) wurde durch eine einstellbare Volumenpipette (5-25 μ l) zugegeben und die Aggregationskurve wurde für 10 Minuten aufgezeichnet. Eine Maximalaggregation in 6 Minuten gefolgt von einer Agonistaddition ist der aufgezeichnete Wert. In-Vitro-Thrombozytenaggregationsverfahren:

[0127] Es wurden Thrombozytenaggregationsstudien gemäß dem Verfahren von Bednar et al. (Bednar, B., Condra, C., Gould, R.J., und Connolly, T.M., *Throm. Res.*, Bd. 77, Seiten 453-463 (1995)) durchgeführt. Es wurde Blut aus gesunden menschlichen Subjekten erhalten, welche für wenigstens 7 Tage aspirinfrei waren, mittels Venenpunktion unter Verwendung von ACD als Anticoagulationsmittel, Thrombozytenreiches Plasma wurde durch Zentrifugation bei $100 \times g$ für 15 Minuten bei 15 Grad Celsius hergestellt. Die Thrombozyten wurden bei 3.000 Xg pelletiert und zweimal in gepufferter Saline gewaschen, die 1 mM EGTA und 20 pg/ml Apyrase enthält, um die Aggregation zu inhibieren. Die Aggregation wurde bei Raumtemperatur in gepufferter Saline, vervollständigt mit 0,2 mg/ml humanem Fibrinogen durchgeführt. Die Testverbindung und Thrombozyten wurden in 96 Well abgeflachten Bodenplatten für 60 Minuten präinkubiert. Die Aggregation wurde durch Zugabe von 0,3 μ M haTRAP oder 0,1 U/ml Thrombin initiiert und die Mischung wurde schnell unter Verwendung eines Lab Line Titer Plattenschüttlers (Geschwindigkeitsstufe 7) wirbelartig gerührt. Der Prozentsatz der Aggregation wurde mit der Zunahme der Lichttransmission bei 405 nm in einer Spectromax-Plattenlesevorrichtung beobachtet.

In-Vivo-Antitumor-Verfahren:

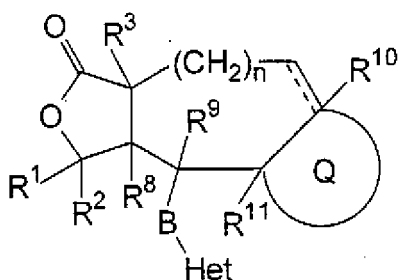
[0128] Tests in dem humanem Brustkarzinommodell in Mäusen wurden gemäß dem Verfahren, das in S. Even-Ram et. al., *Nature Medicine*, 4, 8, Seiten 909-914 (1998) beschrieben ist, durchgeführt.

[0129] Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind überraschenderweise in dem Ex-Vivo-Thrombozyten-Aggregationstestmodell aktiv. In diesen Studien inhibierte die Verbindung von Beispiel 2 dieser Erfindung nach der oralen Verabreichung einer Dosierung von 0,1 mg/kg vollständig die Aggregation von Thrombozyten, induziert durch exogen zugegebenes Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid für die Dauer von 24 Stunden. Sogar nach 48 Stunden wurden etwa 65 % der Inhibierung der Thrombozytenaggregation gehalten. Dagegen wurden N-Alkyl-carbamatanaloga, Beispiele 1A, 2A und 13 von US 6,063,847 unter ähnlichen Bedingungen unter Verwendung einer Dosierung von 0,5 mg/kg, einem 5-fachen Überschuss über die Dosierung der Verbindung von Beispiel 2 studiert. Unter diesen Bedingungen zeigten die N-Alkylverbindungen keine signifikante Inhibierung der Thrombozytenaggregation zu verschiedenen Zeitpunkten.

[0130] Während die vorliegende Erfindung in Zusammenhang mit den spezifischen Ausführungsformen, die oben aufgeführt wurden, beschrieben wurde, sind dem Fachmann verschiedene Alternativen, Modifikationen und Variationen davon verständlich.

Patentansprüche

1. Verbindung, dargestellt durch die strukturelle Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat hiervon, worin

--- eine gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung darstellt;

n 0 bis 2 ist;

Q



ist;

R^1 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und (C_{1-6}) -Alkyl besteht;

R^2 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H und (C_{1-6}) -Alkyl besteht;

R^3 H, Hydroxy, (C_{1-6}) -Alkoxy, $-C(O)OR^{17}$, (C_{1-6}) -Alkyl, Halogen, (C_{3-6}) -Cycloalkyl oder $-NR^{22}R^{23}$ ist;

Het Pyridyl ist, worin ein Ring-Stickstoff ein N-Oxid oder eine quaternäre Gruppe mit einer (C_{1-4}) -Alkylgruppe bilden kann, worin Het mit B durch ein Kohlenstoffatom-Ringelement verbunden ist, und worin die Het-Gruppe mit W substituiert ist;

W 1 bis 4 Substituenten darstellt, die/der unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist/sind-, die aus R^{21} -Aryl und R^{21} -Heteroaryl besteht;

R^4 und R^5 unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, Phenyl, Benzyl und (C_{3-6}) -Cycloalkyl besteht, oder R^4 und R^5 zusammen $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ oder $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ sind und einen Ring mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verbunden sind, bilden;

R^8 , R^{10} und R^{11} unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus R^1 und $-OR^1$ besteht, vorausgesetzt, dass R^{10} nicht vorhanden ist,

wenn die gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung vorliegt;

R^9 H, OH oder (C_{1-6}) -Alkoxy ist;

B $-CH=CH-$ ist;

jedes R^{13} unabhängig aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-8}) -Cycloalkyl, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^{4R5}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2NR^{4R5}$ und $-(CH_2)_{n6}C(O)NR^{28R29}$, worin $n6$ 0 bis 4 ist, Halogenalkyl und Halogen ausgewählt ist;

jedes R^{14} unabhängig aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, $-OH$, (C_{1-6}) -Alkoxy, R^{27} -Aryl (C_{1-6}) alkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^{4R5}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2NR^{4R5}$ und $-(CH_2)_{n6}Cr(O)NR^{28R29}$, worin $n6$ 0 bis 4 ist, Halogen und Halogenalkyl ausgewählt ist; oder

R^{13} und R^{14} zusammen einen spirocyclischen oder heterospirocyclischen Ring von 3 bis 6 Atomen bilden;

worin zumindest eines von R^{13} oder R^{14} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus $-(CH_2)_{n6}NHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_{n6}NHC(O)NR^{4R5}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2R^{16}$, $-(CH_2)_{n6}NHSO_2NR^{4R5}$ besteht;

$n6$ 0 bis 4 ist;

R^{16} unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (C_{1-6}) -Alkyl, Phenyl und Benzyl besteht;

R^{16b} H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy (C_{1-6}) alkyl-, R^{22} -O-C(O)- (C_{1-6}) alkyl-, (C_{3-6}) -Cycloalkyl, R^{21} -Aryl, R^{21} -Aryl (C_{1-6}) alkyl, Halogenalkyl, Alkenyl, Halogen-substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Halogen-substituiertes Alkynyl, R^{21} -Heteroaryl, R^{21} - (C_{1-6}) -Alkylheteroaryl, R^{21} - (C_{1-6}) -Alkylheterocycloalkyl, $R^{28R29}N-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28R29}N-(CO)-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28R29}N-(CO)O-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28}O(CO)N(R^{29})-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28}S(O)_2N(R^{29})-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28R29}N-(CO)-N(R^{29})-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28R29}N-S(O)_2N(R^{29})-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28}-(CO)N(R^{29})-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28R29}N-S(O)_2-(C_{1-6})$ -Alkyl, $HOS(O)_2-(C_{1-6})$ -Alkyl, $(OH)_2P(O)_2-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28}-S-(C_{1-6})$ -Alkyl, $R^{28}-S(O)_2-(C_{1-6})$ -Alkyl oder Hydroxy (C_{1-6}) alkyl ist;

R^{17} unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, Phenyl und Benzyl besteht;

R^{21} 1 bis 3 Substituenten darstellt, der/die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die aus H, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, Halogen,

$-NO_2$, (C_{1-6}) -Alkyl, $-OH$, (C_{1-6}) -Alkoxy, (C_{1-6}) -Alkylamino-, Di- $((C_{1-6})$ -alkyl)amino-, $NR^{25}R^{26}-(C_{1-6})$ -Alkyl-, Hydroxy- (C_{1-6}) -alkyl-, $-C(O)OR^{17}$, $C(O)R^{17}$, $-NHCOR^{16}$, $-NHSO_2R^{16}$, $-NHSO_2CH_2CF_3$, $-C(O)NR^{25}R^{26}$, $-NR^{25}-C(O)-NR^{25}R^{26}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$ und $-SR^{13}$ besteht;

R^{22} H oder (C_{1-6}) -Alkyl ist;

R^{23} H, (C_{1-6}) -Alkyl, $-C(O)R^{24}$, $-SO_2R^{24}$, $-C(O)NHR^{24}$ oder $-SO_2NHR^{24}$ ist;

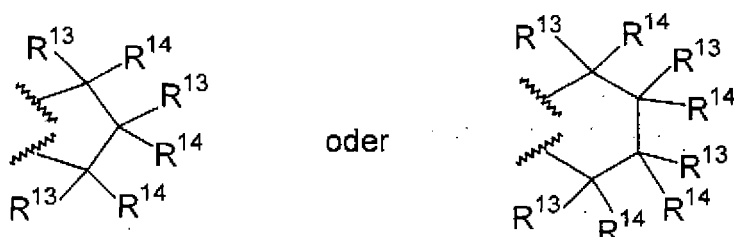
R^{24} (C_{1-6}) -Alkyl, Hydroxy- (C_{1-6}) -alkyl oder $NR^{25}R^{26}-(C_{1-6})$ alkyl- ist;

R^{25} und R^{26} unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H und (C_{1-6}) -Alkyl besteht;

R^{27} 1, 2 oder 3 Substituenten darstellt, der/die aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{3-6}) -Cycloalkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Halogen und $-OH$ besteht; und

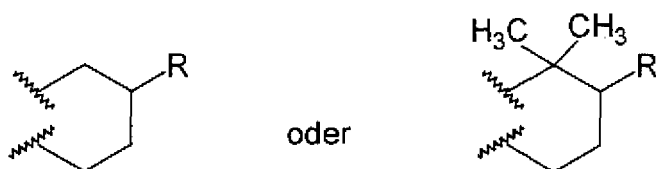
R^{28} und R^{29} unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H, (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, R^{27} -Aryl (C_{1-6}) alkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Hydroxy- (C_{1-6}) -alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy- (C_{1-6}) -alkyl, Heterocyclyl, Heterocyclylalkyl und Halogenalkyl besteht.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin $n = 0$ ist.
3. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin die gegebenenfalls vorhandene Doppelbindung nicht vorliegt.
4. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R^1 (C_{1-6})-Alkyl ist und R^2 H ist.
5. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R^3 H oder (C_{1-6})-Alkyl ist.
6. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin Het Pyridyl ist, das mit B durch ein Kohlenstoff-Ringelement verbunden ist, und mit 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die aus W ausgewählt ist/sind.
7. Verbindung gemäss Anspruch 6, worin W R^{21} -Phenyl oder R^{21} -Pyridyl ist.
8. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R^8 , R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus H und (C_{1-6})-Alkyl besteht, und R^9 H ist.
9. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin Q



ist, worin zumindest eines von R^{13} und R^{14} R ist, worin R $-(CH_2)_nNHC(O)OR^{16b}$, $(CH_2)_nNHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_nNHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_nNHSO_2R^{16}$ oder $-(CH_2)_nNHSO_2NR^4R^5$, worin $n = 0$ bis 2 ist, darstellt, und R^{16b} , R^{16} und R^4 (C_{1-6})-Alkyl sind, und R^5 H ist.

10. Verbindung gemäss Anspruch 9, worin Q



ist, worin R $-(CH_2)_nNHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_nNHC(O)R^{16b}$, $-(CH_2)_nNHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_nNHSO_2R^{16}$ oder $-(CH_2)_nNHSO_2NR^4R^5$, worin $n = 0$ bis 2 ist, darstellt, und R^{16b} , R^{16} und R^4 (C_{1-6})-Alkyl sind, und R^5 H ist.

11. Verbindung gemäss Anspruch 9 oder 10, worin R $-(CH_2)_nNHC(O)OR^{16b}$, $-(CH_2)_nNHCOR^{16b}$, $-(CH_2)_nNHC(O)NR^4R^5$, $-(CH_2)_nNHSO_2R^{16}$ oder $-(CH_2)_nNHSO_2NR^4R^5$ ist, R^{16b} , R^{16} und R^4 (C_{1-6})-Alkyl sind, und R^5 H ist, worin $n = 0$ bis 4 ist.

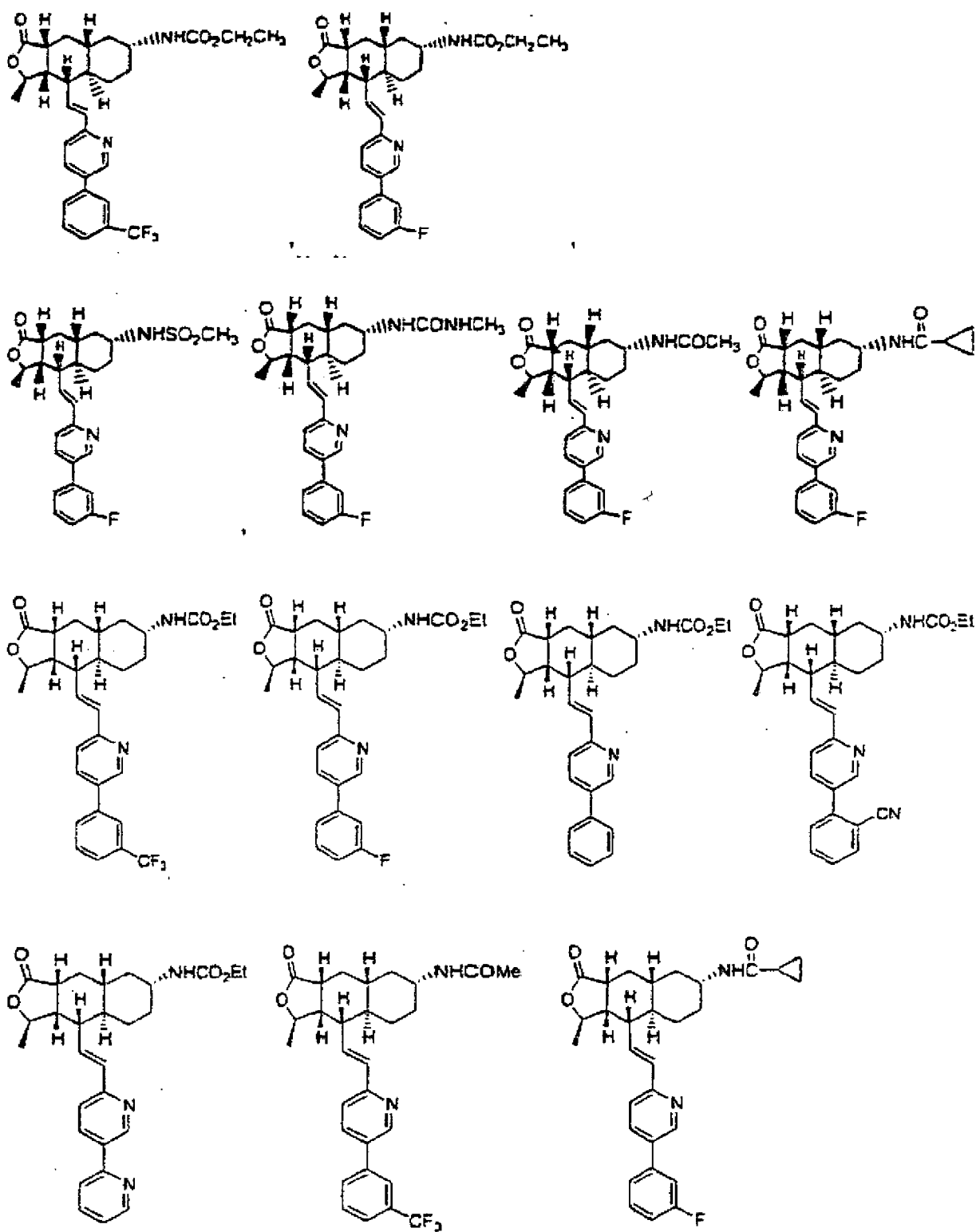
12. Verbindung gemäss Anspruch 11, worin R $-NHC(O)OR^{16b}$, $-NHC(O)R^{16b}$ oder $-NHC(O)NR^4R^5$ ist, R^{16b} und R^4 (C_{1-6})-Alkyl sind, und R^5 H ist.

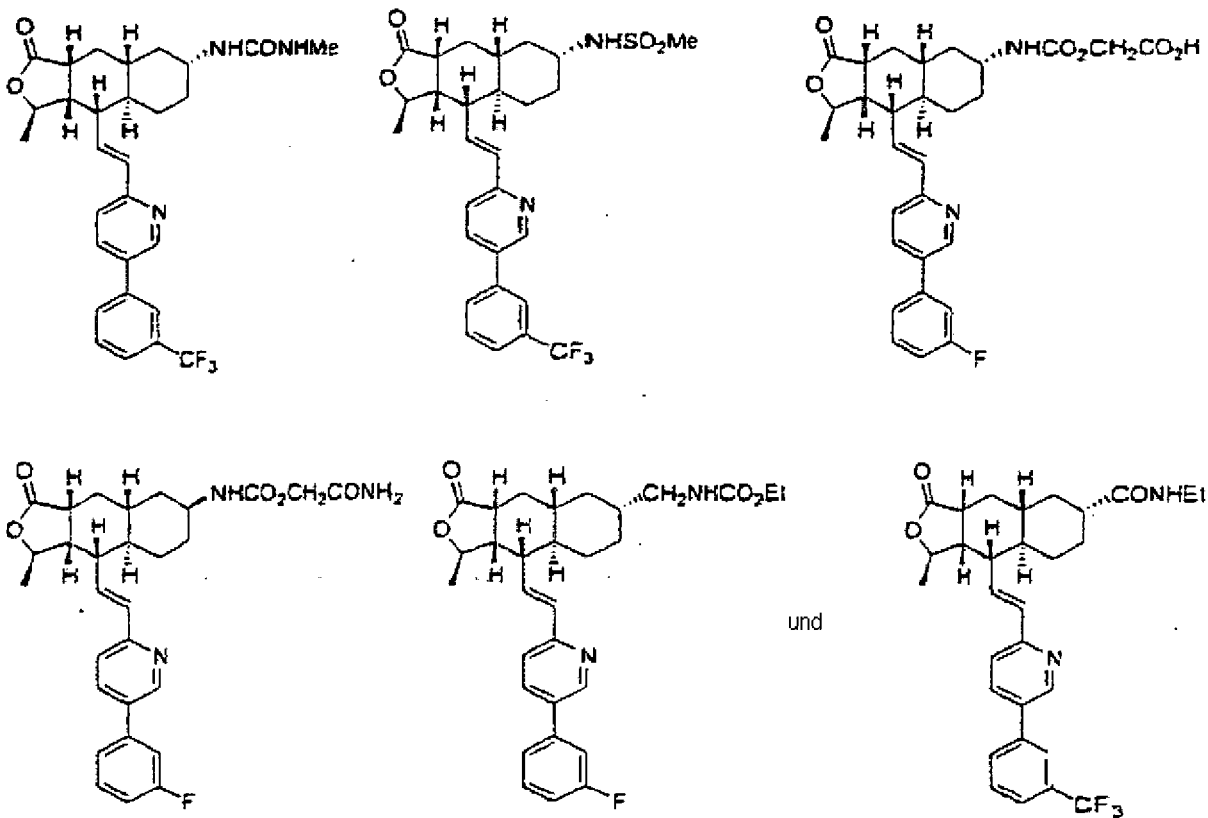
13. Verbindung gemäss Anspruch 12, worin R $-NHC(O)OR^{16b}$ ist, worin R^{16b} (C_{1-6})-Alkyl ist.

14. Verbindung gemäss Anspruch 9 oder 10, worin R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} jeweils Wasserstoff sind, R^1 - CH_3 ist, B $-CH=CH-$ ist, Het W-Pyridyl ist, W R^{21} -Phenyl oder R^{21} -Pyridyl ist, und R^{21} $-CF_3$ oder F ist.

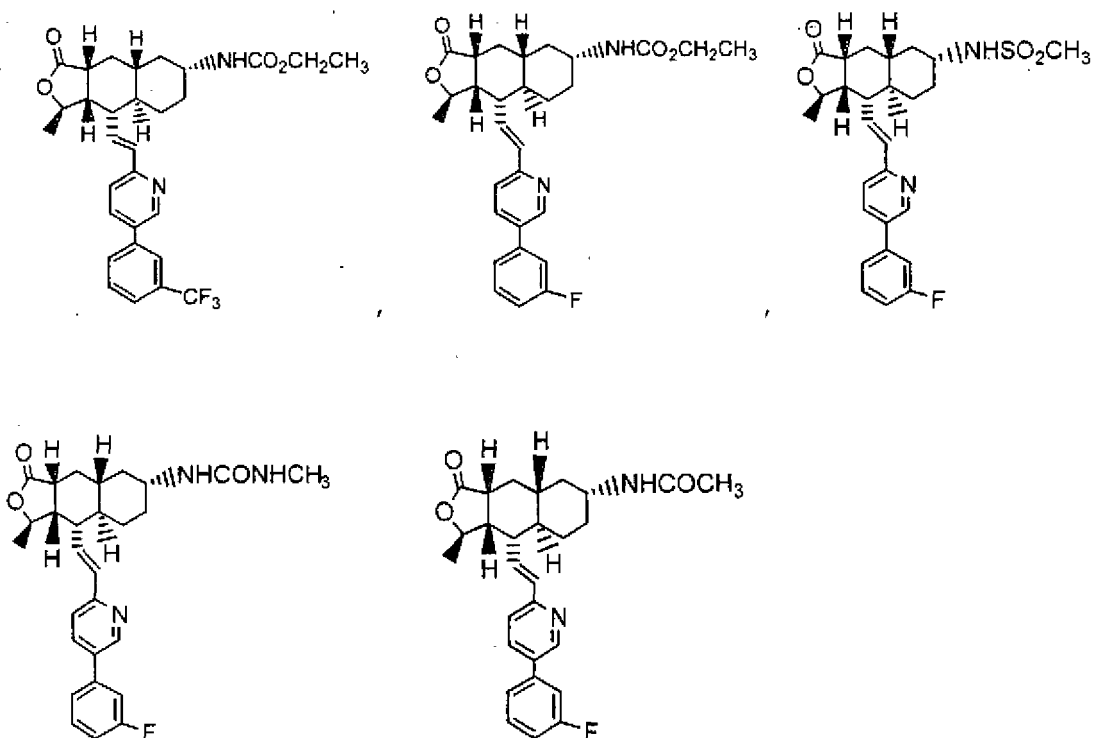
15. Verbindung gemäss Anspruch 14, worin R $-NHC(O)OR^{16b}$ ist und R^{16b} $-CH_3$ oder $-CH_2CH_3$ ist.

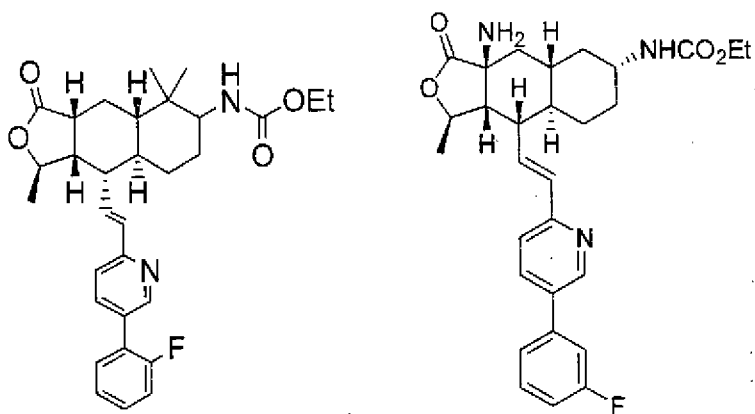
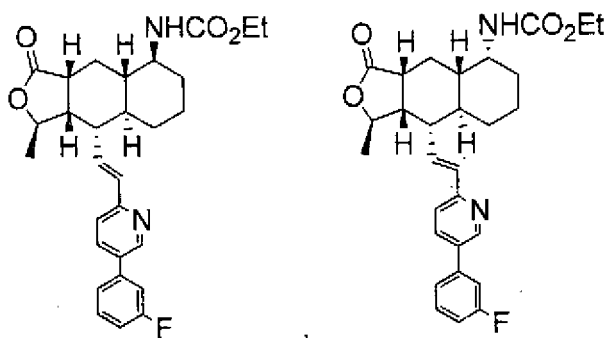
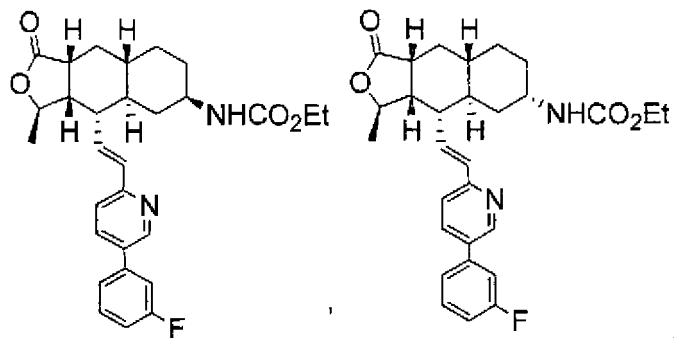
16. Verbindung gemäss Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus:



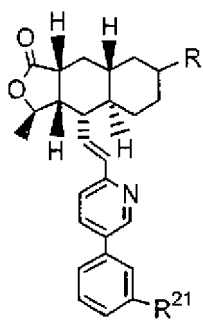


17. Verbindung gemäss Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, die aus:



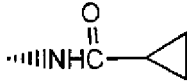


und den Verbindungen der folgenden Formel:

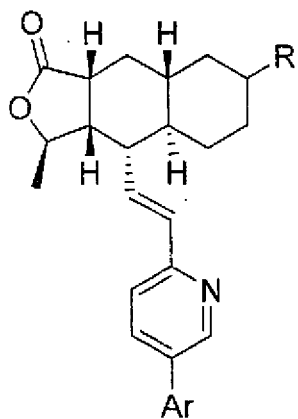


worin R^{21} und R wie in Tabelle 1 definiert sind:

TABELLE 1


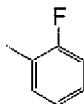
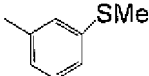
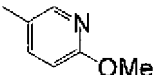


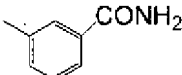




R ²¹	R
-CF ₃	-NHCO ₂ -t-butyl
-CF ₃	-NHCO ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHCO ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃
H	-NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
F	NHCO ₂ CH ₂ CH ₃
-CF ₃	NHCOCH ₃
-CF ₃	NHCOCH ₃
F	NHCOCH ₂ CH ₃
F	
F	NHCOCH ₃
-CF ₃	-NHCOCH ₂ OCH ₃
-CF ₃	-NHCOCH ₂ OC(O)CH ₃
-CF ₃	-NHCONHCH ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHCONHCH ₃
F	NHCONHCH ₃
F	-NHCONHCH ₂ CH ₃
F	NHCONHCH ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₃
-CF ₃	-NHSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
H	-NHSO ₂ CH ₃
-CF ₃	NHSO ₂ CH ₃
F	NHSO ₂ CH ₂ CH ₃


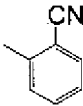
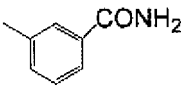
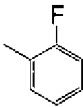
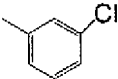
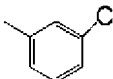
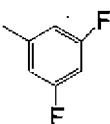
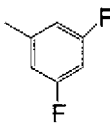
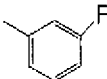
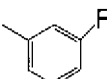
und den Verbindungen der folgenden Formel:

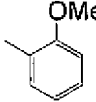
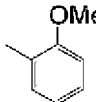
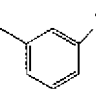
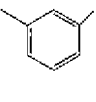


worin Ar und R wie in Tabelle 2 definiert sind:

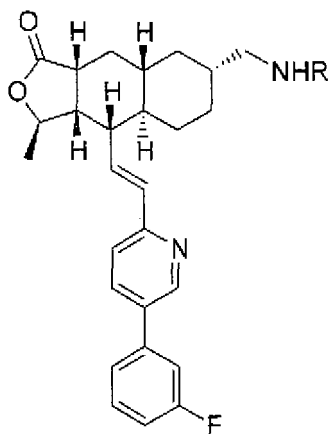
TABELLE 2

	Ar	-R
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et

	Ar	-R
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ CH ₂ CONH ₂
		NHCO ₂ CH ₂ CONH ₂

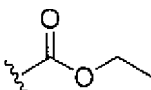
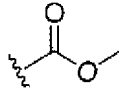
	Ar	-R
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ Et
		NHCO ₂ H ₂ CO ₂ Me
		NHCO ₂ CH ₂ CO ₂ H


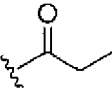
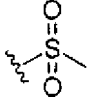
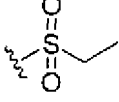
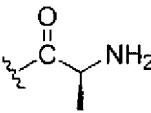
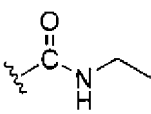
und den Verbindungen der folgenden Formel:



worin R wie in Tabelle 3 definiert ist:

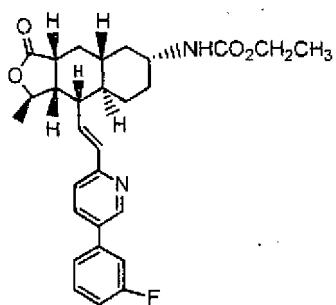
TABELLE 3

R



R







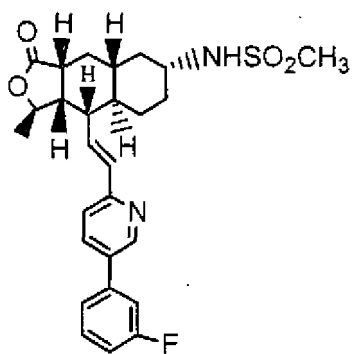
oder einem pharmazeutisch annehmbaren Isomer, Salz oder Solvat hiervon besteht.

18. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



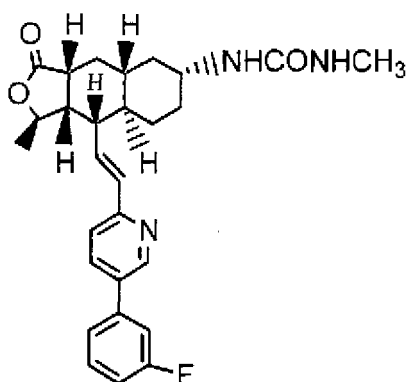
oder ein pharmazeutisch annehmbares Isomer, Salz oder Solvat hiervon.

19. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



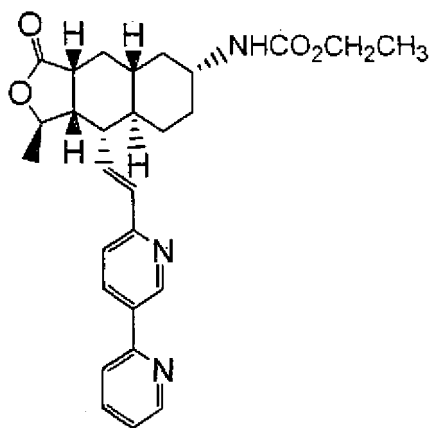
oder ein pharmazeutisch annehmbares Isomer, Salz oder Solvat hiervon.

20. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



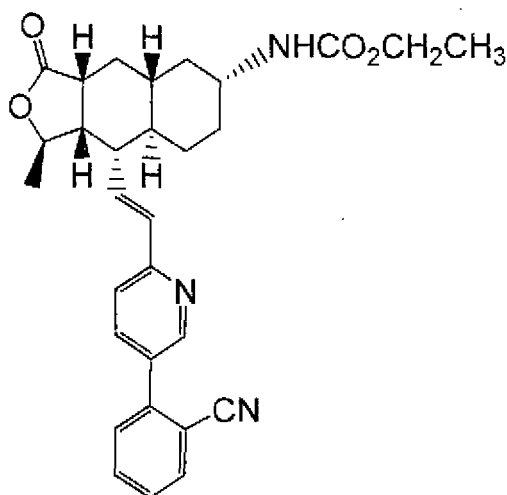
oder ein pharmazeutisch annehmbares Isomer, Salz oder Solvat hiervon.

21. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Isomer, Salz oder Solvat hiervon.

22. Verbindung gemäss Anspruch 1 mit der folgenden Formel:



oder ein pharmazeutisch annehmbares Isomer, Salz oder Solvat hiervon.

23. Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22, worin das Salz ein Bisulfat ist.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 19, 20, 21 oder 22, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

25. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22 in Kombination mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Mittel.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 25, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Thromboxan A2-Biosyntheseinhibitoren, GP IIb/IIIa-Antagonisten, Thromboxan-Antagonisten, Adenosindiphosphatinhibitoren, Cyclooxygenaseinhibitoren, Angiotensin-Antagonisten, Endothelin-Antagonisten, Angiotensin-konvertierenden Enzyminhibitoren (ACE-Hemmer), neutralen Endopeptidaseinhibitoren, Antikoagulantien, Diuretica und Plättchenaggregationsinhibitoren besteht.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 25 oder 26, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aspirin, Seratrodast, Picotamid, Ramatroban, Clopidogrel, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib, Valsartan, Telmisartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Eprosartan, Tezosentan, Milrinon, Enoximon, Captopril, Enalapril, Enalaprilat, Spirapril, Quinapril, Perindopril, Ramipril, Fosinopril, Trandolapril, Lisinopril, Moexipril, Benazepril, Candoxatril, Ecadotril, Ximelagatran, Fondaparin, Enoxaparin, Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Amilorid, Abciximab, Eptifibatid und Clopidogrelbisulfat besteht.

28. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss irgendeinem der Ansprüche 25, 26 oder 27, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel Aspirin oder Clopidogrelbisulfat ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss irgendeinem der Ansprüche 25, 26, 27 oder 28, worin die Dosierung des kardiovaskulären Mittels im Bereich von 1 bis 1.000 mg je Dosis liegt.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 24, die in fester Form von Pulver, Tabletten, dispergierbaren Granalien, Kapseln, Kapseln aus Stärkemasse (Cachets) oder Suppositorien ist.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 30, die in Form von Pulver oder Tabletten ist und 5 bis 95 % Wirkstoff umfasst.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 24, die in flüssiger Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion oder eines Aerosols, geeignet zur Inhalierung, ist.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 24, die transdermal verabreicht wird und in Form einer Creme, einer Lotion, eines Aerosols und/oder einer Emulsion ist.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss irgendeinem der Ansprüche 24, 30, 31, 32 oder 33, die in einer Dosis von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht je Tag verabreicht wird.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 34, die in einer Dosis von 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht je Tag verabreicht wird.

36. Kit, umfassend in einer einzigen Verpackung einen Behälter, der eine Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22 in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst, und einen separaten Behälter, der ein anderes kardiovaskuläres Mittel in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

37. Kit gemäss Anspruch 36, worin das andere kardiovaskuläre Mittel eines ist, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Thromboxan A₂-Biosyntheseinhibitoren, GP IIb/IIIa-Antagonisten, Thromboxan-Antagonisten, Adenosindiphosphat-inhibitoren, Cyclooxygenaseinhibitoren, Angiotensin-Antagonisten, Endothelin-Antagonisten, Angiotensin-konvertierenden Enzym-inhibitoren (ACE-Hemmer), neutralen Endopeptidaseinhibitoren, Antikoagulantien, Diuretica und Plättchenaggregationsinhibitoren besteht.

38. Kit gemäss Anspruch 36 oder Anspruch 37, worin das andere kardiovaskuläre Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aspirin, Seratrodast, Picotamid, Ramatroban, Clopidogrel, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib, Valsartan, Telmisartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Eprosartan, Tezosentan, Milrinon, Enoximon, Captopril, Enalapril, Enalaprilat, Spirapril, Quinapril, Perindopril, Ramipril, Fosinopril, Trandolapril, Lisinopril, Moexipril, Benazepril, Candoxatril, Ecadotril, Ximelagatran, Fondaparin, Enoxaparin, Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Amilorid, Abciximab, Eptifibatid und Clopidogrelbisulfat besteht.

39. Kit gemäss Anspruch 38, worin das andere kardiovaskuläre Mittel Aspirin oder Clopidogrelbisulfat ist.

40. Verwendung einer Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Thrombose, Atherosclerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Herzinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotischer Apoplexie (thrombotic stroke), thromboembolytischer Apoplexie (thromboembolic stroke), peripheraler vaskulärer Krankheiten, Entzündungen, cerebraler Ischämie oder Krebs.

41. Verwendung einer Verbindung gemäss irgendeinem der Ansprüche 1, 16, 17, 18, 19, 20, 21 oder 22 in Kombination mit einem zusätzlichen kardiovaskulären Mittel zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Thrombose, Atherosclerose, Restenose, Hypertonie, Angina Pectoris, Arrhythmie, Herzversagen, Herzinfarkt, Glomerulonephritis, thrombotischer Apoplexie (thrombotic stroke), thromboembolytischer Apoplexie (thromboembolic stroke), peripheraler vaskulärer Krankheiten, Entzündungen, cerebraler Ischämie oder Krebs.

42. Verwendung gemäss Anspruch 41, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Thromboxan A₂-Biosyntheseinhibitoren, GP IIb/IIIa-Antagonisten, Thromboxan-Antagonisten, Adenosindiphosphat-inhibitoren, Cyclooxygenaseinhibitoren, Angiotensin-Antagonisten, Endothelin-Antagonisten, Angiotensin-konvertierenden Enzym-inhibitoren (ACE-Hemmer), neutralen Endopeptidaseinhibitoren, Antikoagulantien, Diuretica und Plättchenaggregationsinhibitoren besteht.

43. Verwendung gemäss irgendeinem der Ansprüche 41 oder 42, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aspirin, Seratrodast, Picotamid, Ramatroban, Clopidogrel, Meloxicam, Rofecoxib, Celecoxib, Valsartan, Telmisartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Eprosartan, Tezosentan, Milrinon, Enoximon, Captopril, Enalapril, Enalaprilat, Spirapril, Quinapril, Perindopril, Ramipril, Fosinopril, Trandolapril, Lisinopril, Moexipril, Benazepril, Candoxatril, Ecadotril, Ximelagatran, Fondaparin, Enoxaparin, Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Amilorid, Abciximab, Eptifibatid und Clopidogrelbisulfat besteht.

44. Verwendung gemäss Anspruch 43, worin das zusätzliche kardiovaskuläre Mittel Aspirin oder Clopidogrelbisulfat ist.

45. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung gemäss Anspruch 18 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

Es folgen keine Zeichnungen