



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 892 T2** 2005.11.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 370 560 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 892.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/02489**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 706 040.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/068425**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.01.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.09.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **10.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 487/04**

A61K 31/519, A61P 9/00

(30) Unionspriorität:

| | | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| 270988 P | 23.02.2001 | US |
| 59707 | 29.01.2002 | US |

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:

**MARYANOFF, E., Bruce, New Hope, US; ZHANG,
Han-Cheng, Lansdale, US; MCCOMSEY, F., David,
Warminster, US**

(54) Bezeichnung: **AMINOMETHYLPYRROLOCHINAZOLINE ALS THROMBINREZEPTOR-ANTAGONIST**

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

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

Beschreibung

BEREICH DER ERFINDUNG

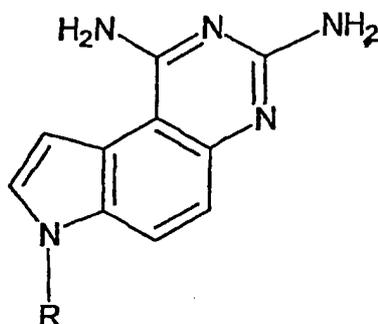
[0001] Diese Erfindung betrifft bestimmte neue Verbindungen, ihre Synthese und deren Verwendung zur Behandlung von Thrombin-Rezeptor-vermittelten Erkrankungen. Genauer gesagt betrifft diese Erfindung Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen davon, die als Thrombin-Rezeptor-Antagonisten brauchbar sind, Verfahren zu deren Herstellung und Verfahren zur Behandlung von Thrombin-Rezeptor-vermittelten Erkrankungen.

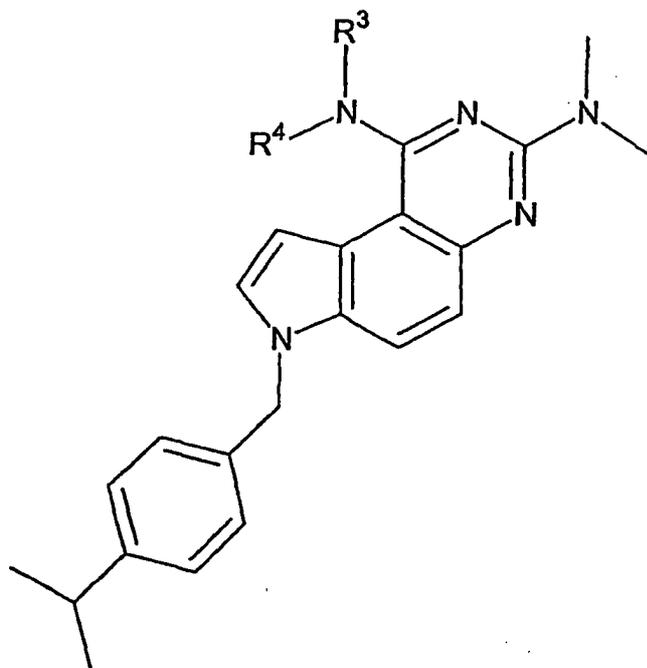
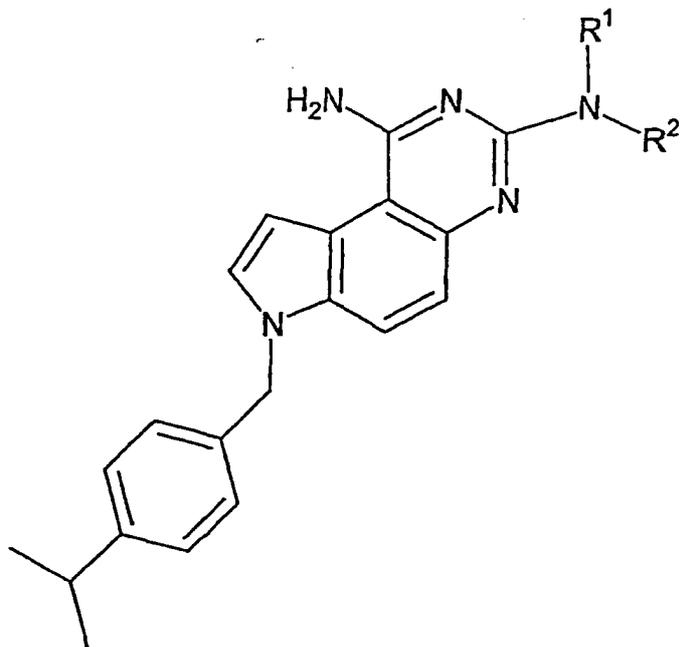
HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Thrombin ist eine wichtige Serin-Protease in der Hämostase und Thrombose. Eine der Schlüsselwirkungen von Thrombin ist die zelluläre Modulation über Rezeptoraktivierung. Ein funktioneller menschlicher Thrombin-Rezeptor (PAR-1), kloniert durch Coughlin 1991 (T.-K. Vu, Cell 1991, 64, 1057) wurde als ein Mitglied der G-Protein-gekoppelten Rezeptor-(GPCR)-Superfamilie gefunden. Die Rezeptor-Aktivierung tritt wahrscheinlich durch N-terminale Erkennung und proteolytische Spaltung an der Arg-41/Ser-42-Peptidbindung auf, um einen verkürzten N-Terminus zu ergeben. Diese neue Rezeptor-Sequenz, die einen SFLLRN (Ser-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn) N-Terminus aufweist, der als ein abgestufter Ligand wirkt, um eine Stelle auf dem Rezeptor zu erkennen, kann die Aktivierung und die Signaltransduktion auslösen, die zur Plättchen-Aggregation führt. Seit 1991 wurden drei andere Protease-aktivierte Rezeptoren mit extensiver Homologie zu dem Thrombin-Rezeptor, „PAR-2“ (S. Nystedt, Proc. Natl. Acad. Sci USA 1994, 91, 9208), „PAR-3“ (H. Ishihara, Nature 1997, 386, 502) und „PAR-4“ (W.-F. Xu, Proc. Ntl. Acad. Sci USA 1998, 95, 6642) kloniert. Die Thrombin-PAR-1 spezifische, Antikörper-induzierte Blockade des Plättchen-Thrombin-Rezeptors wurde als effektiv gegen arterielle Thrombose in vivo gezeigt (J. J Cook Circulation 1995, 91, 2961). Daher sind Antagonisten des Thrombin-PAR-1 brauchbar, um diese Protease-aktivierten Rezeptoren zu blockieren und, als solche, können sie dazu verwendet werden, um Plättchen-vermittelte thrombotische Erkrankungen, wie zum Beispiel Myokard-Infarkt, Schlaganfall, Restenose, Angina, Arteriosklerose und ischämische Zustände zu behandeln.

[0003] Der Thrombin-PAR-1 wurde auch anderen Zelltypen identifiziert: Endothel, Fibroblasten, Niere, Osteosarkom, glatter Muskel, Myocyten, Tumor und neuronale/Glia. Die Thrombin-Aktivierung auf Endothelzellen reguliert P-Selectin hoch, um so eine polymorpholnukleare Leukocytenadhäsion zu induzieren – eine entzündliche Antwort der Gefäßwand (Y. Sugama, J. Cell Biol. 1992, 119, 935). In Fibroblasten induziert die PAR-1-Aktivierung die Proliferation und Transmission von mitogenen Signalen (D. T. Hung, J. Cell Biol. 1992, 116, 827). Thrombin wurde durch seine Aktivierung von Osteoblastenzellen mit der Osteoblastenteilung in Zusammenhang gebracht (D. N. Tatakis, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 174, 181). Thrombin wurde mit der Regulation und Retraktion von Neuronen in Zusammenhang gebracht (K. Jalink, J. Cell. Biol. 1992, 118, 411). Daher können in diesem Zusammenhang Thrombinrezeptor-Antagonist-Verbindungen, insbesondere PAR-1-Antagonisten, brauchbar gegen Entzündung, Osteoporose, Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Bluthochdruck, Herzversagen, Arryhtmie oder Glomerulonephritis brauchbar sein.

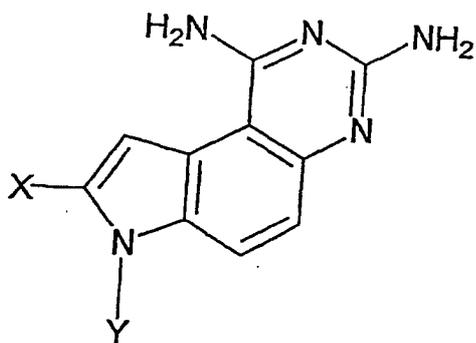
[0004] Die Struktur-Aktivitäts-Zusammenhänge von Pyrrolochinazolinverbindungen als Inhibitoren kleiner molekularer Größe des intramolekularen Liganden des Thrombin-Rezeptors wurden berichtet (D. A. Burnett, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 2073–2077), wobei Pyrrolochinazolin-Verbindungen der allgemeinen Formel:





beschrieben wurden, worin R ausgewählt ist aus 4-(i-Pr)Benzyl, 4-(t-Bu)Benzyl, 6-(Me)Naphthalin-2-ylmethyl, 4-(OEt)Benzyl, 4-(Et)Benzyl, 4-(SMe)Benzyl, 4-(Ethenyl)benzyl; NR^1R^2 ausgewählt ist aus Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Ethanolamino, N-Cyclopropylamino, N-Methyl-N-cyclopropylamino, 1-Piperidiny, 2-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin oder 1-Piperaziny; und NR^3R^4 ausgewählt ist aus Amino, Methylamino oder Dimethylamino.

[0005] U.S.-Patent 4,118,561 von Ledig beschreibt 7-(substituierte) und 7,8-disubstituierte Pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1,3-diamine, die eine antibakterielle Aktivität aufweisen, der allgemeinen Formel:

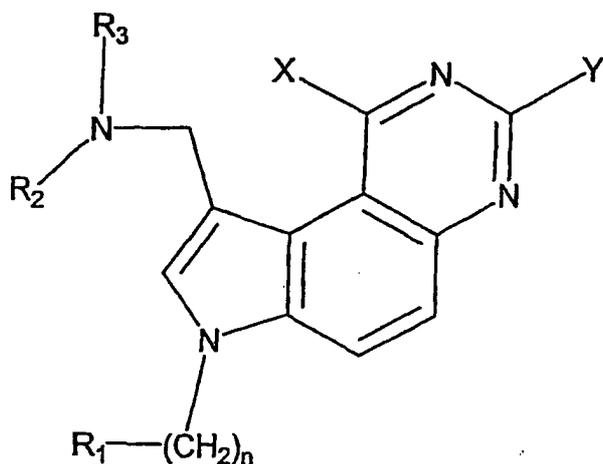


worin (a) X Wasserstoff ist und Y $-\text{CH}_2\text{R}$ oder $-\text{R}^1$ ist, worin R Wasserstoff; Methyl; Ethyl, n-Propyl, i-Propyl; n-Butyl; i-Butyl, n-Pentyl; N-Hexyl; 2-Methyl-1-propenyl; Cyclobutyl; Cyclopentyl; Cyclohexyl; 2-Phenylethyl; 2-Phenylvinyl; Phenyl; Phenyl monosubstituiert in der 2-, 3- oder 4-Position durch Chlor, Brom, Jod, Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Trifluormethoxy, Cyano, Methylsulfonyl, Acetyl, Propionyl, Methylthio, Ethylthio, Carboethoxy, Carboxyl, Natriumcarboxy oder Kaliumcarboxy; Phenyl, monosubstituiert an der 3-Position durch Amino oder Nitro; Phenyl, disubstituiert in den 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Positionen durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Chlor, Brom, Jod oder Fluor; Phenyl disubstituiert in den 2,4,6- oder 3,4,5-Positionen durch Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy; 2,3,5,6-Tetramethylphenyl; 3,4-(Methylendioxy)phenyl; 1-Naphthalinyl; 2-Naphthalinyl; 2-Methyl-1-naphthalinyl; 1-Brom-2-naphthalinyl; 2-Pyrindinyl; 3-Pyrindinyl; 4-Pyrindinyl; 2-Chinolinyl; 8-Chinolinyl; 2-Thienyl; 3-Thienyl; 4-Thiozoly, 3,5-Dimethyl-4-isoxozoly; Tetrahydro-2-furanyl; oder Benzo[b]thien-3-yl; und R^1 ist Wasserstoff; Phenyl monosubstituiert in der 2- oder 4-Position durch Amino, Nitro, Cyano, Acetyl, Propionyl, Methylsulfonyl, Trifluormethyl oder Carboethoxy; 2,4-Dinitrophenyl; 2,4-Dioaminophenyl; 2-Cyano-4-nitrophenyl; 2-Cyano-4-aminophenyl; 3-Methyl-4-nitrophenyl; 3-Methyl-4-Aminophenyl; 2-Trifluormethyl-4-nitrophenyl; 2-Trifluormethyl-4-aminophenyl; 2-Thiazoly; 2-Pyrindinyl; 5-Nitro-2-pyrindinyl; 2-Pyrimidinyl; 2-Pyrazinyl; 2-Chinolinyl; 4-Chinolinyl; 4-Methyl-2-chinolinyl; 7-Chlor-4-chinolinyl; 7-Trifluormethyl-4-chinolinyl; 2-Methyl-4-chinolinyl; 3-Methyl-2-chinoxaliny; 2-Phenyl-4-chinolinyl; oder Benzothiazoly; 5-Amino-2-pyrindinyl ist; und (b) X Methyl, Phenyl oder Chlor ist, und Y ist Wasserstoff, Methyl, Benzyl, 3-Cyanobenzyl, 4-Cyanobenzyl oder 2,5-Dimethylbenzyl; unter der Voraussetzung, daß, wenn X Phenyl ist, Y nur Wasserstoff oder Methyl sein kann und wenn X Chlor ist, Y nur Benzyl sein kann.

[0006] Die Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden bis jetzt nicht als Thrombin-Rezeptor-Antagonisten beschrieben. Demzufolge ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als Thrombin-Rezeptor-Antagonisten, insbesondere als PAR-1-Antagonisten, brauchbar sind. Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Amino-Pyrrolochinazolin-Verbindungen zur Verfügung zu stellen. Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Behandlung von Thrombin-Rezeptor-vermittelten Erkrankungen, insbesondere PAR-1-vermittelten Erkrankungen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf, Entzündung, Osteoporose, Bluthochdruck, Angina, Arteriosklerose, Thrombose, Restenose, Arrhythmie, Myokardinfarkt, Herzversagen, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, Glomerulonephritis, Krebs und neurodegenerative Erkrankungen zur Verfügung zu stellen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die vorliegende Erfindung ist auf strukturell neue Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen der Formel (I):



Formel (I)

gerichtet, worin:

R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl und C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano;

R_2 und R_3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, C_2 - C_8 -Alkinyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl und Aryl(C_1 - C_8)-alkyl; alternativ, wenn unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl und C_2 - C_8 -Alkenyl, können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten oder teilweise gesättigten 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclring bilden;

n ist eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1, 2 oder 3;

X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-OR_4$, $-NH_2$, $-NHR_4$ und $-NR_4R_5$;

R_4 und R_5 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl und Aryl(C_1 - C_8)-alkyl;

Y ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-NH_2$, $-NHR_6$, $-NR_6R_7$, $-A_1-NH_2$, $-A_1-NHR_6$, $-A_1-NR_6R_7$, $-A_1-A_2-NH_2$, $-A_1-A_2-NHR_6$ und $-A_1-A_2-NR_6R_7$;

R_6 und R_7 sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl und Aryl(C_1 - C_8)-Alkyl; und

A_1 und A_2 sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der L-Aminosäure-Restgruppe bestehend aus Arginin, Homoarginin, 2,4-Diaminobuttersäure, Lysin, Ornithin, Histidin, Phenylalanin, Homophenylalanin, Naphthylalanin, Cyclohexylalanin, Tryptophan und Tyrosin, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkinyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Aryl, Heterocycl, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0008] In einer Ausführungsform der Erfindung sind die vorliegenden Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen brauchbare Thrombin-Rezeptor-Antagonisten; insbesondere brauchbare PAR-1-Antagonisten.

[0009] Die vorliegende Erfindung offenbart auch Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen. Beispielhaft für die Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und irgendeine der oben beschriebenen Verbindungen. Eine weitere Verdeutlichung der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, hergestellt durch Mischen irgendeiner der oben beschriebenen Verbindungen und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger. Auch verdeutlichend für die Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend Mischen irgendeiner der oben beschriebenen Verbindungen und einem pharmazeutisch akzeptablen Träger. Die vorliegende Erfindung ist als die Verwendung jeder der oben beschriebenen Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Thrombin- oder PAR-1-vermittelten Erkrankung einschließend vorgesehen.

[0010] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Thrombin-vermittelten Erkrankungen (bevorzugterweise, Plättchen-vermittelte thrombotische oder vasookklusive Erkrankung in einem Subjekt, das der Behandlung bedarf); insbesondere ein Verfahren zur Behandlung von PAR-1-vermit-

telten Erkrankungen einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, Entzündung, Osteoporose, Bluthochdruck, instabile Angina, Arteriosklerose, arterielle und/oder venöse Thrombose, Restenose, Arrhythmie, akutem Myokardinfarkt, Herzversagen, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, Reokklusion im Anschluß an thrombolytische Therapie und/oder Angioplastie, Glomerulonephritis, Krebs oder neurodegenerative Erkrankungen.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0011] Wir haben eine strukturell neue Klasse von Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen der Formel (I) entdeckt, die anders als diejenigen im Stand der Technik sind, wobei eine Aminomethylgruppe am Pyrrolenteil des Pyrrolochinazolingerüsts positioniert wurde. Darüber hinaus haben wir entdeckt, daß die vorliegenden Aminomethyl-Pyrrolochinazolin-Verbindungen Thrombin-Rezeptor-Antagonisten sind; und, insbesondere, daß die vorliegenden Verbindungen PAR-1-Antagonisten sind.

[0012] Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung schließen diejenigen Verbindungen ein, worin, bevorzugterweise, R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano.

[0013] Weiter bevorzugt ist R_1 ausgewählt aus Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Amino, Amino, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano.

[0014] Am meisten bevorzugt ist R_1 ausgewählt aus Phenyl, substituiert mit zwei Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen.

[0015] Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung schließen diejenigen Verbindungen ein, worin, bevorzugterweise, R_2 und R_3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C_1 - C_4 -Alkyl, alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden.

[0016] Weiter bevorzugt sind R_2 und R_3 unabhängig voneinander ausgewählt aus Methyl, Ethyl und Propyl; alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten Heterocyclus bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl und Piperidinyl, bilden.

[0017] Am meisten bevorzugt sind R_2 und R_3 ausgewählt aus Methyl; alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten Heterocyclus bilden, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, bilden.

[0018] Ausführungen der vorliegenden Erfindung schließen diejenigen Verbindungen ein, worin, bevorzugterweise, n 1 ist.

[0019] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt diejenigen Verbindungen ein, worin, bevorzugterweise, X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-OR_4$, $-NH_2$, $-NHR_4$ und NR_4R_5 . Weiter bevorzugt ist X ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-OR_4$ und $-NH_2$. Am meisten bevorzugt ist X ausgewählt aus $-NH_2$.

[0020] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt diejenigen Verbindungen ein, worin bevorzugterweise R_4 und R_5 ausgewählt sind aus C_1 - C_8 -Alkyl. Weiter bevorzugt ist R_4 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und Propyl. Am meisten bevorzugt ist R_4 Methyl.

[0021] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt diejenigen Verbindungen ein, worin bevorzugterweise Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, $-NHR_6$, $-NR_6R_7$ und $-A_1-A_2-NHR_6$. Weiter bevorzugt ist Y ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlor, $-NHR_6$, $-NR_6R_7$ und $-A_1-A_2-NHR_6$. Am meisten bevorzugt ist Y ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $-NHR_6$ und $-A_1-A_2-NHR_6$.

[0022] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt diejenigen Verbindungen ein, worin bevorzugterweise R_6 und R_7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl. Weiter bevorzugt sind R_6 und R_7 unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Cyclopropyl und Benzyl. Am meisten bevorzugt ist R_6 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl und Benzyl.

[0023] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung schließt diejenigen Verbindungen ein, worin bevorzugterweise A₁ und A₂ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der L-Aminosäure-Restgruppe bestehend aus 2,4-Diaminobuttersäure und Phenylalanin.

[0024] Wie in Tabelle 1 aufgelistet, verdeutlicht die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) ausgewählt aus:

Tabelle 1

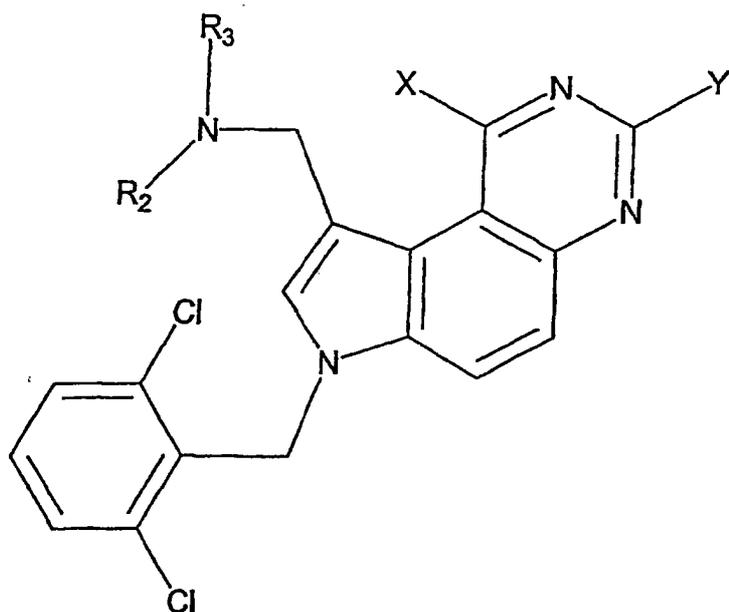
| Nr. | Verbindungsname |
|-----|---|
| 1 | N-Cyclopropyl-7-[2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1,3-diamin; |
| 2 | α -[[[(1-Amino-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-3-yl]amino]-N-[(1S)-3-amino-1-[[[(phenylmethyl)amino]carbonyl]propyl]-, (α^1 S)-benzenpropanamid; |
| 3 | 7-[(2,6-Dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]-N ³ ,N ³ -dimethyl-7H-pyrrolo[3,4-f]chinazolin-1,3-diamin; |
| 4 | 3-(Cyclopropylamino)-7-[2,6-dichlorphenyl)methyl]-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin; |
| 5 | 3-Chlor-7-[2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-(1-pyrrolidinylmethyl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1-amin; |
| 6 | 3-Chlor-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-1-methoxy-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin; oder |
| 7 | 1-Amino-3-chlor-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin; |

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0025] Die repräsentativen Chemical Abstract Service (CAS) Index-ähnlichen Namen für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden unter der Verwendung des ACD/LABS-Software™ Index Name Pro Version 4.5 Nomenklatur Softwareprogramms, zur Verfügung gestellt durch Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Kanada, abgeleitet.

[0026] Wie in Tabelle 2 aufgelistet, wird die Erfindung durch eine Verbindung der Formel (Ia):

Tabelle 2



Formel (Ia)

worin X, Y, R₂ und R₃ abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

| Verbindung | X | Y | R ₂ , R ₃ |
|------------|------------------|------------------------------------|--|
| 1 | NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₅ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| 2 | NH ₂ | -Phe-Dbu-Bzl | CH ₃ , CH ₃ ; |
| 3 | NH ₂ | N(CH ₃) ₂ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| 4 | H | nH-c-C ₃ H ₅ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| 5 | NH ₂ | Cl | -(CH ₂) ₄ -; |
| 6 | OCH ₃ | Cl | CH ₃ , CH ₃ ; und, |
| 7 | NH ₂ | Cl | CH ₃ , CH ₃ ; |

Verdeutlicht, und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0027] Wie in Tabelle 3 aufgelistet, schließt die Erfindung bevorzugte Verbindungen der Formel (Ia) ein, worin X, Y, R₂ und R₃ abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

Tabelle 3

| Verbindung | X | Y | R ₂ , R ₃ |
|------------|-----------------|------------------------------------|---|
| 1 | NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₅ | CH ₃ , CH ₃ ; und |
| 2 | NH ₂ | -Phe-Dbu-Bzl | CH ₃ , CH ₃ ; |

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

[0028] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können auch in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes vorliegen. Das pharmazeutisch akzeptable Salz nimmt im allgemeinen eine Form an, worin der basische Stickstoff mit einer anorganischen oder organischen Säure protoniert ist. Repräsentative organische oder anorganische Säuren schließen Hydrochlor-, Hydrobrom-, Hydrojod-, Perchlor-, Schwefel-, Salpeter-,

Phosphor-, Essig-, Propion-, Glycol, Milch-, Succinin-, Malein-, Fumar-, Apfel-, Tartar-, Zitronen-, Benzoe-, Mandel-, Methansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Benzensulfon-, Oxal-, Pamion-, 2-Naphthalinsulfon-, p-Toluol-sulfon-, Cyclohexansulfamid-, Salicyl-, Saccharin- oder Trifluoressigsäure ein.

[0029] Die vorliegende Erfindung schließt innerhalb ihres Bereichs Pro-Wirkstoffe der Verbindungen dieser Erfindungen ein. Im allgemeinen werden solche Pro-Wirkstoffe funktionelle Derivate der Verbindungen sein, die leicht in vivo in die erforderliche Verbindung überführbar sind. Daher soll in den Verfahren der Behandlung der vorliegenden Erfindung der Ausdruck "Verabreichen" die Behandlung der verschiedenen beschriebenen Erkrankungen mit der spezifisch offenbarten Verbindung oder mit einer Verbindung einschließen, die nicht spezifisch beschrieben wurde, die jedoch in vivo nach Verabreichung an das Subjekt in die angegebene Verbindung überführt wird. Herkömmliche Verfahren zur Selektion und Herstellung von geeigneten Pro-Wirkstoff-Derivaten sind zum Beispiel in "Design of Prodrugs", Hg., H. Bundgaard, Elsevier, 1985, beschrieben.

[0030] Wo die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung mindestens ein chirales Zentrum aufweisen, können sie demzufolge als Enantiomere existieren. Wo die Verbindungen zwei oder mehr chirale Zentren besitzen, können sie zusätzlich als Diastereomere existieren. Wo die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung ein Gemisch von Stereoisomeren entstehen lassen, können diese Isomere durch herkömmliche Techniken, wie zum Beispiel präparative Chromatographie aufgetrennt werden. Die Verbindungen können in racemischer Form präpariert werden oder einzelne Enantiomere können entweder durch enantio-spezifische Synthese oder durch Auflösung präpariert werden. Die Verbindungen können zum Beispiel in ihre Komponent-Enantiomere durch Standardtechniken, wie zum Beispiel die Bildung von diastereomeren Paaren durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure, wie zum Beispiel (-)-Di-p-toluoyl-d-tartarsäure und/oder (+)-Di-p-toluoyl-1-tartarsäure, gefolgt von fraktioneller Kristallisierung und Regeneration der freien Base aufgetrennt werden. Die Verbindungen können auch durch die Bildung von diastereomeren Estern oder Amidien, gefolgt von chromatographischer Abtrennung und Entfernen der chiralen Hilfsgruppe aufgelöst werden. Alternativ können die Verbindungen unter der Verwendung einer chiralen HPLC-Säule aufgelöst werden. Es soll verstanden werden, daß alle solchen Isomere und Gemische davon innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0031] Während jedes der Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann es erforderlich und/oder wünschenswert sein, sensitive oder reaktive Gruppen auf jedem der betroffenen Moleküle zu schützen. Dies kann mittels herkömmlicher Schutzgruppen, wie zum Beispiel denjenigen beschrieben in Protective Groups in Organic Chemistry, Hg. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; und T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, erreicht werden. Die Schutzgruppen können in einer bequemen anschließenden Phase unter der Verwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren entfernt werden.

[0032] Weiterhin können einige der kristallinen Formen der Verbindungen als Polymorphe existieren und sind als solche als in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen gedacht. Zusätzlich können einige der Verbindungen Solvate mit Wasser (d. h. Hydrate) oder herkömmlichen organischen Lösungsmitteln bilden, und solche Solvate sind auch als innerhalb des Bereichs dieser Erfindung eingeschlossen vorgesehen.

[0033] Der Begriff "Alkyl" betrifft gerade- und verzweigt-kettige Alkyl-Restgruppen; ähnlich schließen Alkenyl- und Alkynyl-Reste gerade und verzweigte Ketten ein, die von 2 bis 8 Kohlenstoffatome oder jede Zahl innerhalb dieses Bereichs aufweisen; wobei eine oder zwei Doppel- oder Dreifachbindungen in der Kette zwischen angrenzenden Mitgliedern gebildet wurden. Der Begriff "Alkoxy" betrifft O-Alkylgruppen, wobei Alkyl wie supra definiert ist. Der Begriff Cycloalkyl betrifft einen zyklischen Alkylring von drei bis acht Kohlenstoffatom-Mitgliedern. Beispiele von solchen zyklischen Alkylringen schließen Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl ein.

[0034] Der Ausdruck "Heterocycl", wie hier verwendet, betrifft ein gegebenenfalls substituiertes stabiles gesättigtes oder teilweise ungesättigtes monozyklisches oder Benzo-fusioniertes bicyklisches Ringsystem mit 3 bis 10 Mitgliedern, das aus Kohlenstoffatomen und von einem bis drei Heteroatomen, ausgewählt aus N, O oder S, besteht. Die Heterocyclgruppe kann an jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom angebracht sein, was zur Erzeugung einer stabilen Struktur führt, und kann demzufolge weiter angebracht an zum Beispiel Alkyl- oder Alkoxy-Ketten sein. Wenn eine Heterocyclo-Gruppe weiter substituiert ist, können einer oder beide Ringe gegebenenfalls mit einem bis fünf Substituenten, angebracht an jedem Heteroatom oder Kohlenstoffatom, was zur Erzeugung einer stabilen Struktur führt, substituiert sein.

[0035] Der Ausdruck Aryl betrifft einen einzelnen aromatischen Ring von sechs Kohlenstoffmitgliedern oder

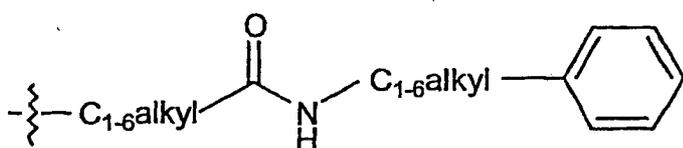
einen bicyklischen aromatischen Ring mit zehn Kohlenstoffmitgliedern. Beispiele von solchen Aryl-Ringen schließen Phenyl und Naphthyl ein.

[0036] Der Ausdruck Heteroaryl betrifft einen aromatischen monozyklischen Ring von fünf oder sechs Mitgliedern oder ein Benzo-fusioniertes bicyklisches Ringsystem, worin mindestens ein Mitglied ein Heteroatom ist. Geeignete Heteroatome schließen Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ein. Im Fall von fünfgliedrigen Ringen enthält der Heteroaryl-Ring ein Mitglied von Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel und zusätzlich kann bis zu zwei weitere Stickstoffe enthalten. Im Fall von sechsgliedrigen Ringen kann der Heteroaryl-Ring von einem bis drei Stickstoffatome enthalten. Für die Fälle, wobei der sechsgliedrige Ring drei Stickstoffatome aufweist, grenzen höchstens zwei Stickstoffatome aneinander. Beispiele von Heteroaryl-Gruppen schließen, sind jedoch nicht begrenzt auf, Pyridyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furanyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Pyrroloyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzisoxazolyl, Benzoxazolyl, Benzopyrazolyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyladeninyl oder Chinolinyl.

[0037] Der Ausdruck "Arylalkyl" betrifft eine Alkyl-Gruppe, die am terminalen Kohlenstoff mit einer Aryl-Gruppe substituiert ist (z. B. Benzyl, Phenethyl). Der Ausdruck "Halogen" betrifft ein Jod-, Brom-, Chlor- oder Fluoratom.

[0038] Wann auch immer der Begriff "Alkyl" oder "Aryl" oder jedes ihrer Präfixe in dem Namen eines Substituenten auftreten (z. B. Aryl(C₁-C₄)alkyl), soll er als die oben für "Alkyl" und "Aryl" angegebenen Begrenzungen enthaltend interpretiert werden. Die angegebenen Zahlen von Kohlenstoffatomen (z. B. C₁-C₆) sollen sich unabhängig voneinander auf die Zahl von Kohlenstoffatomen in einer Alkyl- oder Cycloalkyl-Gruppe oder auf den Alkyl-Teil eines größeren Substituenten, in dem Alkyl als sein Präfix auftritt, beziehen.

[0039] Unter den innerhalb dieser Beschreibung verwendeten Standardnomenklaturregeln wird der terminale Teil der bezeichneten Kette zuerst beschrieben, gefolgt von der angrenzenden Funktionalität in Richtung des Punkts der Anbringung. Daher betrifft zum Beispiel ein "PhenylC₁₋₆alkylamidoC₁₋₆alkyl"-Substituent eine Gruppe der Formel:



[0040] Es vorgesehen, daß die Definition von jedem Substituenten oder Variable an einem bestimmten Ort in einem Molekül unabhängig von seinen Definitionen anderswo in diesem Molekül ist. Es wird verstanden, daß Substituenten und Substitutionsmuster auf den Verbindungen dieser Erfindung durch einen Fachmann im Stand der Technik ausgewählt werden können, um Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die chemisch stabil sind und die leicht durch im Stand der Technik bekannte Techniken sowie den hier angegebenen Verfahren synthetisiert werden kann.

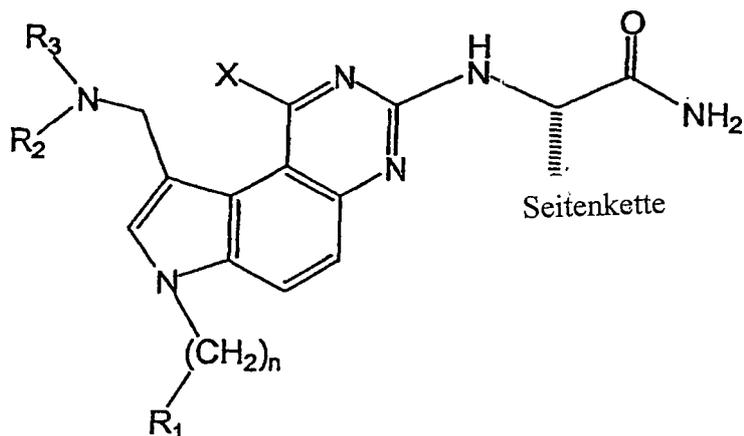
[0041] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Thrombin- oder PAR-1-Rezeptor-Antagonisten und als solche bei der Behandlung von Thrombin-vermittelten Erkrankungen, insbesondere PAR-1-vermittelten Erkrankungen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf, Entzündung, Osteoporose, Bluthochdruck, instabile Angina, Angina, Arteriosklerose, Thrombose, Restenose, Reokklusion im Anschluß an thrombolytische Therapie, Reokklusion im Anschluß an Angioplastie, Arrhythmie, Myokard-Infarkt, Herzversagen, Schlaganfall, ischämischen Zuständen, vasookklusiven Erkrankungen, Glomerulonephritis, Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen brauchbar. Diese Verbindungen sind auch als anti-thrombotische Mittel in Verbindung mit fibrinolytischer Therapie (z. B. t-PA oder Streptokinase) brauchbar.

[0042] Der Ausdruck "Subjekt" wie hier verwendet, betrifft ein Tier (bevorzugterweise ein Säugetier, am meisten bevorzugt einen Menschen), das das Objekt der Behandlung, Beobachtung oder des Experiments war. Der Ausdruck "therapeutisch effektive Menge", wie hier verwendet, bedeutet die Menge von aktiver Verbindung oder pharmazeutischem Mittel, die die biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebesystem, Tier oder Menschen hervorruft, die durch einen Forscher, Veterinär, medizinischen Doktor oder anderen Chemiker erwünscht wird, was eine Linderung der Symptome der Erkrankung oder Abweichung, die behandelt wird, einschließt.

[0043] Wie hier verwendet ist der Ausdruck "Zusammensetzung" als ein Produkt, umfassend die angegebene

nen Inhaltsstoffe in den angegebenen Mengen sowie jedes Produkt, das direkt oder indirekt aus Kombinationen der angegebenen Inhaltsstoffe in den angegebenen Mengen resultiert, einschließlich gedacht. Demzufolge sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen der vorliegenden Zusammensetzung als den aktiven Inhaltsstoff enthalten sowie Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen auch ein Teil der vorliegenden Erfindung.

[0044] In den Verbindungen der Formel (I) sind die Aminosäurereste, die die A_1 und A_2 Substituenten für Y umfassen, an die angrenzende Gruppe gemäß der Standardnomenklatur für Aminosäuren (wenn nicht anders angegeben trägt die Aminosäure die „L“ absolute Konfiguration) angebracht. Demzufolge wird der Amino-Terminus (N-Terminus) der Aminosäure auf der linken Seite gezeichnet und der Carboxy-Terminus der Aminosäure wird auf der rechten Seite gezeichnet. In der unten stehenden Figur wird der Carboxyl-Terminus auf der rechten Seite gezeigt und mit einer Aminogruppe bedeckt.



[0045] Wenn in den Beispielen und innerhalb dieser Anmeldung verwendet, haben die folgenden Aminosäureabkürzungen die hier im folgenden angegebenen Bedeutungen:

| | |
|--------------|------------------------------|
| Ala | Alanin |
| β -Ala | beta-Alanin |
| Arg | Arginin |
| hArg | homoArginin |
| Cha | Cyclohexylalanin |
| Cit | Citrullin |
| Cys | Cystein |
| Dbu | 2,4-Diaminobuttersäure |
| Dpr | Diaminopropionisäure |
| Gln | Glutamin |
| Gly | Glycin |
| His | Histidin |
| Lys | Lysin |
| Met | Methionin |
| Nal | Naphthylalanin |
| Orn | Ornithin |
| pFPhe | paraFluorophenylalanin |
| Phe | Phenylalanin |
| hPhe | homoPhenylalanin |
| Pro | Prolin |
| Pyr-Ala | Pyridylalanin |
| Ser | Serin |
| hSer | homoSerin |
| Tic | Tetrahydroisochinolin-3-COOH |
| Tyr | Tyrosin |
| Val | Valin |

[0046] Ein Beispiel der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer Thrombinrezeptorvermittelten Erkrankung (bevorzugterweise eine PAR-1 vermittelte Erkrankung), ausgewählt aus arterieller und/oder venöser Thrombose, Myokardinfarkt, akutem Myokardinfarkt, Reokklusion im Anschluß an thrombolytische Therapie

und/oder Angioplastie, Entzündung, instabile Angina, Schlaganfall, Restenose, Arteriosklerose, ischämischen Zuständen, Bluthochdruck, Herzversagen, Arrhythmie, Glomerulonephritis, Osteoporose, Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und einer Vielzahl von vaso-okklusiven Erkrankungen in einem Subjekt, das der Behandlung bedarf, umfassend Verabreichen an das Objekt einer therapeutisch effektiven Menge irgendeiner der oben beschriebenen Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die therapeutisch effektive Menge irgendeiner der oben beschriebenen Verbindungen bei von ungefähr 0,01 mg/kg/Tag bis ungefähr 300 mg/kg/Tag.

[0047] Die Brauchbarkeit der Verbindungen, um PAR-1 vermittelte Erkrankungen zu behandeln, (z. B. Thrombinrezeptor-vermittelte Erkrankungen) kann gemäß den hier beschriebenen Verfahren bestimmt werden. Die vorliegende Erfindung stellt daher ein Verfahren zur Behandlung von PAR-1 vermittelten Erkrankungen in einem Subjekt, das dieser Behandlung bedarf, zur Verfügung, das Verabreichen irgendeiner der Verbindungen, wie hier definiert, in einer Menge umfaßt, die effektiv ist, um PAR-1 vermittelte Erkrankungen zu behandeln. Die Verbindung kann an einen Patienten durch jegliche herkömmliche Route der Verabreichung verabreicht werden, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf, intravenös, oral, subkutan, intramuskulär, intradermal und parenteral.

[0048] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, umfassend eine oder mehrere Verbindungen dieser Erfindung in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

[0049] Um die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung herzustellen, wird eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) oder ein Salz davon als der aktive Inhaltsstoff eng mit einem pharmazeutischen Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Zubereitungstechniken gemischt, wobei der Träger eine große Vielzahl von Formen annehmen kann, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung erwünschten Form der Präparation (z. B. oral oder parenteral). Geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger sind im Stand der Technik gut bekannt. Beschreibungen einiger dieser pharmazeutisch akzeptablen Träger können im Handbook of Pharmaceutical Excipients, veröffentlicht durch die American Pharmaceutical Association und die Pharmaceutical Society of Great Britain gefunden werden.

[0050] Verfahren zur Formulierung von pharmazeutischen Zusammensetzungen werden in zahlreichen Publikationen beschrieben, wie zum Beispiel Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Bd. 1–3, herausgegeben von Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Bd. 1–2, herausgegeben von Avis, et al.; and Pharmaceutical Dosage Forms: Dispense Systems, Bd. 1–2, herausgegeben von Lieberman, et al.; veröffentlicht von Marcel Dekker, Inc.

[0051] Bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in flüssiger Dosierungsform für die orale, topische und parenterale Verabreichung kann jedes der gewöhnlichen pharmazeutischen Medien oder Hilfsstoffe verwendet werden. Daher schließen für flüssige Dosierungsformen, wie z. B. Suspensionen (d. h. Kolloide, Emulsionen und Dispersionen) und Lösungen geeignete Träger und Hilfsstoffe ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, pharmazeutisch akzeptable Benässungsmittel, dispergierende Mittel, flockenbildende Mittel, Verdickungsmittel, pH-Kontrollmittel (d. h. Puffer), osmotische Mittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Duftstoffe, Konservierungsmittel, (d. h. um mikrobielles Wachstum zu kontrollieren usw.), und ein flüssiges Vehikel kann verwendet werden. Nicht alle der oben aufgelisteten Komponenten werden für jede flüssige Dosierungsform erforderlich sein.

[0052] Bei festen oralen Präparationen, z. B. Pulver, Granulat, Kapseln, Kaplets, Gelkapseln, Pillen und Tabletten (die alle unmittelbaren Freisetzungs-, zeitlich festgelegte Freisetzungs- und verzögerte Freisetzungsmulierungen einschließen), schließen geeignete Träger und Hilfsstoffe ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Verdünnungsmittel, granulierende Mittel, Schmiermittel, Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel und ähnliches. Aufgrund der Leichtigkeit der Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die am meisten vorteilhafte orale Dosierungseinheitsform dar, wobei in diesem Falle feste pharmazeutische Träger offensichtlich verwendet werden. Falls gewünscht, können Tabletten zuckerbeschichtet, gelatinebeschichtet, filmbeschichtet oder enterisch beschichtet durch Standarttechniken sein.

[0053] Die hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen wurden pro Dosisinheit, z. B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Teelöffel voll und ähnliches, eine Menge des aktiven Inhaltsstoffes enthalten, die erforderlich ist, um eine effektive Dosis wie oben beschrieben zuzuführen. Die hier beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen werden pro Dosisinheit, z. B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Suppositorium, Teelöffel voll und ähnliches von ungefähr 0,01 mg bis ungefähr 300 mg (bevorzugterweise von ungefähr

0,01 mg bis ungefähr 100 mg; und weiter bevorzugt von ungefähr 0,01 mg bis ungefähr 30 mg) enthalten und können bei einer Dosis von ungefähr 0,01 mg/kg/Tag bis ungefähr 300 mg/kg/Tag (bevorzugterweise von ungefähr 0,01 mg/kg/Tag bis ungefähr 100 mg/kg/Tag und weiter bevorzugt von ungefähr 0,01 mg/kg/Tag bis ungefähr 30 mg/kg/Tag) gegeben werden. Bevorzugterweise wird in dem Verfahren zur Behandlung von Thrombin oder PAR-1 vermittelten Erkrankungen, wie beschrieben in der vorliegenden Erfindung unter der Verwendung irgendeiner der hier definierten Verbindungen, die Dosierungsform einen pharmazeutisch akzeptablen Träger enthalten, der zwischen 0,01 mg und 100 mg und weiter bevorzugt zwischen ungefähr 5 mg und 50 mg der Verbindung enthält und in jede Form gebracht werden kann, die für die ausgewählte Art der Verabreichung geeignet ist. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von dem Erfordernis des Subjekts, der Schwere des zu behandelnden Zustands und der angewandten Verbindung variiert werden. Die Verwendung von entweder täglicher Verabreichung oder post-periodische Dosierung kann angewandt wurden.

[0054] Bevorzugterweise liegen diese Zusammensetzungen in Einheitsdosisformen, wie zum Beispiel Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Pastillen, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, abgemessenen Aerosol oder flüssigen Sprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektorvorrichtungen oder Suppositorien zur Verabreichung durch orale, intranasale, sublinguale, intraokulare, transdermale, parenterale, rektale, vaginale, Inhalations- oder Insufflationsmittel vor. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form präsentiert werden, die für die einmal wöchentliche oder einmal monatliche Verabreichung geeignet ist; z. B. ein unlösliches Salz der aktiven Verbindung, wie z. B. das Decanoatsalz kann so angepaßt werden, um eine Depotpräparation für die intramuskuläre Injektion zur Verfügung zu stellen.

[0055] Zur Herstellung von festen pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie zum Beispiel Tabletten, wird der prinzipielle aktive Inhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tablettierungsinhaltsstoffen, wie z. B. Verdünnungsmitteln, Bindemitteln, adhäsiven Mitteln, Sprengmitteln, Schmiermitteln, anti-adhären Mittel, und Gleitmitteln gemischt. Geeignete Verdünnungsmittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Stärke (d. h. Mais-, Weizen- oder Kartoffelstärke, die hydrolisiert sein kann), Lactose (granuliert, sprühgetrocknet oder wasserfrei), Saccharose, Saccharose-basierten Verdünnungsmittel (Konfektzucker plus ungefähr 7 bis 10 Gewichtsprozent Invertzucker; Saccharose plus ungefähr 3 Gewichtsprozent modifizierte Dextrine; Saccharose plus Invertzucker, ungefähr 4 Gewichtsprozent Invertzucker, ungefähr 0,1 bis 0,2 Gewichtsprozent Maisstärke und Magnesiumstearat, Dextrose), Dextrose, Inositol, Mannitol, Sorbitol, mikrokristalline Cellulose (d. h. AVICEL™ mikrokristalline Cellulose, erhältlich von FMC Corp.), Dicalciumphosphat, Calciumsulfatdihydrat, Calciumlactatdihydrat und ähnliches. Geeignete Bindemittel und adhäsive Mittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Akaziengummi, Guar gummi, Tragacanthgummi, Saccharose, Gelatine, Glucose, Stärke und Cellulosika (d. h. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und ähnliches), wasserlösliche oder dispergierbare Bindemittel (d. h. Algininsäure und Salze davon, Magnesium, Aluminium, Hydroxyethylcellulose [d. h. TYLOSE™ erhältlich von Hoechst Celanese], Polyethylenglycol, Polysaccharidsäure, Bentonite, Polyvinylpyrrolidon, Polymethacrylate und prägelatinisierte Stärke) und ähnliches. Geeignete Sprengmittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Stärken (Mais, Kartoffel, usw.), Natriumstärkeglykolate, prägelatinisierte Stärken, Kleie (Magnesiumaluminumsilicat), Cellulosen (z. B. kreuzvernetzte Natriumcarboxymethylcellulose und mikrokristalline Cellulose), Alginate, prägelatinisierte Stärke (d. h. Maisstärke, etc.), Gummis (d. h. Agar, Guar, Johannesbrotkernmehl, Karaya, Pektin, und Tragacanthgummi), kreuzvernetztes Polyvinylpyrrolidon und ähnliches. Geeignete Gleitmittel und anti-adhären Mittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Stearate (Magnesium, Kalzium und Natrium), Stearinsäure, Talkwax, Stearowet, Borsäure, Natriumchlorid, DL-Leucin, Carbowax 4000, Carbowax 6000, Natriumoleat, Natriumbenzoat, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumlaurylsulfat und ähnliches. Geeignete Gleitmittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Talk, Maisstärke, Silika (d. h. CAB-O-SIL™ Silika, erhältlich von Cabot, SYLOID™ Silika, erhältlich von W. R. Grace/Davison, und AERO-SIL™ Silika erhältlich von Degussa) und ähnliches. Süßungsmittel und Aromastoffe können zu kaubaren festen Dosierungsformen hinzugefügt werden, um die Schmackhaftigkeit der oralen Dosierungsformen zu verbessern. Zusätzlich können Farbstoffe und Beschichtungen zu diesen festen Dosierungsformen hinzugefügt oder aufgetragen werden, zu einer Erleichterung der Identifizierung des Wirkstoffs oder für ästhetische Zwecke. Diese Träger werden mit dem pharmazeutischen aktiven Mittel formuliert, um eine genaue, geeignete Dosis des pharmazeutisch aktiven Mittels mit einem therapeutischen Freisetzungsprofil zur Verfügung zu stellen.

[0056] Im allgemeinen werden diese Träger mit dem pharmazeutisch aktiven Mittel gemischt, um eine feste Präformulierungs-Zusammensetzung zu bilden, die ein homogenes Gemisch des pharmazeutisch aktiven Mittels der vorliegenden Erfindung enthält oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon. Im allgemeinen wird die Präformulierung durch eine von drei herkömmlichen Verfahren gebildet: (a) nasse Granulierung (b) trockene Granulierung und (c) trockenes Mischen. Wenn diese Präformulierungs-Zusammensetzungen als homogen bezeichnet werden, wird damit gemeint, daß der aktive Inhaltsstoff gleichmäßig durch die Zusammensetzung

hindurch dispergiert ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleiche effektive Dosierungsformen, wie z. B. Tabletten, Pillen und Kapseln unterteilt werden kann. Diese feste Präformulierungs-Zusammensetzung wird dann in Einheitsdosierungsformen des oben beschriebenen Typs unterteilt, die von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 500 mg des aktiven Inhaltsstoffes der vorliegenden Erfindung enthalten. Die Tabletten oder Pillen, die die neuen Zusammensetzungen enthalten, können auch in Multilagentabletten oder -Pillen formuliert werden, um ein Produkt mit verzögerter Freisetzung oder dualer Freisetzung zur Verfügung zu stellen. Zum Beispiel kann eine duale Freisetzungstablette oder -Pille eine innere Dosierung und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei die Letztgenannte in der Form einer Umhüllung über die zuerst Genannte vorliegt. Die zwei Komponenten können durch eine enterische Lage getrennt werden, die dazu dient, der Desintegration im Magen zu widerstehen und es der inneren Komponente ermöglicht, intakt in den Zwölffingerdarm zu passieren oder in ihrer Freisetzung verzögert zu werden. Eine Vielzahl von Materialien können für solche enterischen Lagen oder Beschichtungen verwendet werden, wobei solche Materialien eine Zahl von Polymermaterialien, wie zum Beispiel Schellack, Celluloseacetat (d. h. Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatrimellitat), Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Methacrylat und Ethylacrylatcopolymere, Methacrylat und Methylmethacrylatcopolymere und ähnliches einschließen. Tabletten mit verzögerter Freisetzung können auch durch Filmbeschichtung oder nasse Granulierung unter der Verwendung von wenig löslichen oder unlöslichen Substanzen in Lösung (die für eine nasse Granulierung als die Bindemittel wirken) oder niedrigschmelzende Feststoffe einer geschmolzenen Form (die in einer nassen Granulierung den aktiven Inhaltsstoff einschließen können) hergestellt werden. Diese Materialien schließen natürliche und synthetische Polymerwaxe, hydrogenierte Öle, Fettsäuren und Alkohole (d. h. Bienenwachs, Karnaubawachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol und ähnliches), Ester von Fettsäuremetallseifen und andere akzeptable Materialien ein, die dafür verwendet wurden können, zu granulieren, zu beschichten, einzuschließen oder auf andere Weise die Löslichkeit des aktiven Inhaltsstoffs zu begrenzen, um ein Produkt mit verlängerter oder verzögerter Freisetzung zu erhalten.

[0057] Die flüssigen Formen, in denen die neuen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung für orale oder durch Injektionsverabreichung inkorporiert sein können, schließen ein, und sind auch nicht begrenzt auf, wäßrige Lösungen, geeignete aromatisierte Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit eßbaren Ölen, wie zum Beispiel Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel. Geeignete Suspendierungsmittel für wäßrige Suspensionen schließen synthetische und natürliche Gummis, wie zum Beispiel Akazien-, Agar, Alginate (d. h. Propylenalginat, Natriumalginat und ähnliches), Guar-, Karaya-, Johannesbrotkernmehl, Pektin, Tragacanth, und Xanthangummi, Cellulosica wie zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose und Kombinationen davon, synthetische Polymere, wie zum Beispiel Pollyvinylpyrrolidon, Carbomer (d. h. Carboxypolymethylen) und Polyethylenglycol; Tonerden, wie zum Beispiel Bentonit, Hectorit, Attapulgit oder Sepiolit und andere pharmazeutisch akzeptable suspendierende Mittel, wie zum Beispiel Lecitin oder Gelatine oder ähnliches ein. Geeignete oberflächenaktive Mittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Natriumdocusat, Natriumlaurylsulfat, Polysorbat, Octoxynol-9, Nonoxynol-10, Polysorbat 20, Polysorbate 40, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Polyo-xamer 188, Polyo-xamer 235 und Kombinationen davon. Geeignete entflockende oder dispergierende Mittel schließen Lecitine pharmazeutischen Grads ein. Geeignete flockenbildende Mittel schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, einfache neutrale Elektrolyte (d. h. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, und ähnliches), hochgeladene unlösliche Polymere und Polyelectrolytspezies, wasserlösliche divalente oder trivalente Ionen (d. h. Calciumsalze, Alaune oder Sulfate, Citrates und Phosphate die gemeinsam in Formulierungen als pH-Puffer und flockenbildende Mittel verwendet werden können). Geeignete Konservierungsmittel schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf, Parabene (d. h. Methyl, Ethyl, N-Propyl und N-Butyl), Sorbinsäure, Thimerosal, quaternäre Ammoniumsalze, Benzylalkohol, Benzoesäure, Chlorhexidingluconat, Phenylethanol und ähnliches. Es gibt viele flüssige Vehikel, die in flüssigen pharmazeutischen Dosierungsformen verwendet werden können, jedoch muß das flüssige Vehikel, das in einer bestimmten Dosierungsform verwendet wird, mit dem suspendierenden Mittel(n) kompatibel sein. Zum Beispiel werden nichtpolare flüssige Vehikel, wie zum Beispiel Fettsäureester und Öle, flüssige Vehikel am besten mit suspendierenden Mitteln, wie zum Beispiel niedrig HLB (Hydrophil-Lipophil Balance) Oberflächenaktiven Mitteln, Stearalkoniumhectorit, wasserunlöslichen Harzen, wasserunlöslichen filmbildenden Polymeren und ähnlichem verwendet. Umgekehrt werden polare Flüssigkeiten, wie zum Beispiel Wasser, Alkohole, Polyole und Glycole am besten mit suspendierenden Mitteln, wie zum Beispiel HLB oberflächenaktiven Mitteln, Tonerdesilikaten, Gummis, wasserlöslichen Cellulosika, wasserlöslichen Polymeren und ähnlichem verwendet.

[0058] Für die parenterale Verabreichung sind sterile Suspensionen und Lösungen wünschenswert. Flüssige Formen, die für die parenterale Verabreichung brauchbar sind, schließen sterile Lösungen, Emulsionen und Suspensionen ein. Isotonische Präparationen, die im allgemeinen geeignete Konservierungsmittel enthalten,

werden verwendet, wenn die intravenöse Verabreichung erwünscht wird.

[0059] Weiterhin können Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer intranasalen Dosierungsform über die topische Verwendung von geeigneten intranasalen Vehikeln oder über transdermale Hautpflaster verabreicht werden, deren Zusammensetzung dem Fachmann im Stand der Technik gut bekannt sind. Um in der Form eines transdermalen Zuführungssystems verabreicht zu werden, wird die Verabreichung einer therapeutischen Dosis natürlich kontinuierlich sein, anders als während des Dosierungsschemas unterbrochen.

[0060] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in der Form von Liposomenzuführungssystemen, wie zum Beispiel kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren, multilamellaren Vesikeln und ähnlichem verabreicht werden. Liposomen können aus einer Vielzahl von Phospholipiden, wie zum Beispiel Cholesterin, Stearylamin, Phosphatidylcholinen und ähnlichem gebildet werden.

[0061] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch die Verwendung von monoklonaren Antikörpern als individuellen Trägern zugeführt werden, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt sind. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch mit löslichen Polymeren als abzielbare Wirkstoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können einschließen, sind jedoch nicht begrenzt auf, Polyvinylpyrrolidon, Pyranocopolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit einem Palmitoylrest. Weiterhin können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an eine Klasse von bioabbaubaren Polymeren gekoppelt wurden, die bei dem Erreichen einer kontrollierten Freisetzung eines Wirkstoffs brauchbar sind, zum Beispiel an Homopolymere und Copolymere (was Polymere bedeutet, die eine oder zwei chemisch unterscheidbare, sich wiederholende Einheiten enthalten) von Lactid (was Milchsäure, d-, l- und Mesolactid einschließt), Glycolid (einschließlich Glycolsäure), [ε]-Caprolacton, p-Dioxanon (1,4-Dioxan-2-on), Trimethylencarbonat (1,3-Dioxan-2-on), Alkylderivate von Trimethylencarbonat, [δ]-Valerolacton, [β]-Butyrolacton, [γ]-Butyrolacton, [ε]-Decalacton, Hydroxybutyrat, Hydroxyvalerat, 1,4-Dioxepan-2-on (einschließlich seines Dimers 1,5,8,12-Tetraoxacyclotetradecan-7,14-dion), 1,5-Dioxepan-2-on, 6,6-Dimethyl-1,4-dioxan-2-on, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und kreuzvernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen und Gemische davon.

[0062] Verbindungen dieser Erfindung können jeder der voranstehenden Zusammensetzungen und Dosisschemata verabreicht werden oder mittels derjenigen Zusammensetzungen und Dosisschemata, die im Stand der Technik etabliert sind, wann immer die Behandlung von Thrombin-vermittelten Erkrankungen, insbesondere PAR-1 vermittelten Erkrankungen, für ein Subjekt erforderlich ist, was dieser Behandlung bedarf.

[0063] Die tägliche Dosis einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann in dem Subjekt, dem die Dosis verabreicht wird, über einen weiten Bereich variiert werden. Bevorzugterweise ist das Subjekt ein 70 Kilogramm (kg) erwachsener Mensch, der einen täglichen Dosisbereich von ungefähr 0,7 bis ungefähr 21000 mg aufweist; bevorzugterweise liegt der Bereich von 0,7 bis ungefähr 7000 mg pro Tag und weiter bevorzugt liegt der Bereich von ungefähr 0,7 bis ungefähr 2100 mg pro Tag. Für die orale Verabreichung werden die Zusammensetzungen bevorzugterweise in der Form von Tabletten zur Verfügung gestellt, die 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 und 500 Milligramm des aktiven Inhaltsstoffs für die symptomatische Einstellung der Dosierung für das Subjekt, das behandelt werden soll, enthalten. Eine therapeutisch effektive Menge des Wirkstoffs wird gewöhnlicher Weise in einem Dosierungsspiegel von ungefähr 0,01 mg/kg bis ungefähr 300 mg/kg an Körpergewicht pro Tag zugeführt. Bevorzugterweise liegt der Bereich von ungefähr 0,01 mg/kg bis ungefähr 100 mg/kg an Körpergewicht pro Tag und am meisten bevorzugt von ungefähr 0,01 mg/kg bis ungefähr 30 mg/kg an Körpergewicht pro Tag. Vorteilhafterweise können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer einzigen täglichen Dosis verabreicht werden oder die gesamte tägliche Dosis kann in Dosierungen aufgeteilt von 2, 3 oder 4 mal täglich verabreicht werden.

[0064] Optimale Dosierungen, die verabreicht werden sollen, können leicht durch den Fachmann im Stand der Technik bestimmt werden, und werden mit der bestimmten verwendeten Verbindung, der Art der Verabreichung, der Stärke der Präparation und dem vortschreiten des Erkrankungszustands variieren. Zusätzlich werden Faktoren, die mit dem bestimmten Subjekt assoziiert sind, das behandelt wird, einschließlich Alter des Subjekts, Gewicht, Ernährung und Zeit der Verabreichung, zu einem Bedarf führen, die Dosis auf einen geeigneten therapeutischen Spiegel einzustellen.

[0065] Wenn in den Beispielen und innerhalb dieser Anmeldung verwendet, weisen die folgenden Abkürzungen die hier im folgenden angegebenen Bedeutungen auf:

| | |
|---------------------------------|--|
| Ac | Acetyl |
| ACN | Acetonitril |
| Bzl | Benzylamid |
| Boc | t-Butoxycarbonyl |
| c-C ₃ H ₅ | Cyclopropanyl |
| DCC | 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid |
| DCM | Dichlormethan |
| DIC | Diisopropylcarbodiimid |
| DIEA | Diisopropylethylamin |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| Et | Ethyl |
| Fmoc | 9-Fluorenylmethoxycarbonyl |
| h | Stunde |
| HBTU | 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat |
| HOAc | Essigsäure |
| HOBT | Hydroxybenzotriazol |
| Me | Methyl |
| MeOH | Methanol |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| NT | Nicht getestet |
| rt | Raumtemperatur |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TFA | Trifluoressigsäure |

Allgemeine synthetische Beispiele

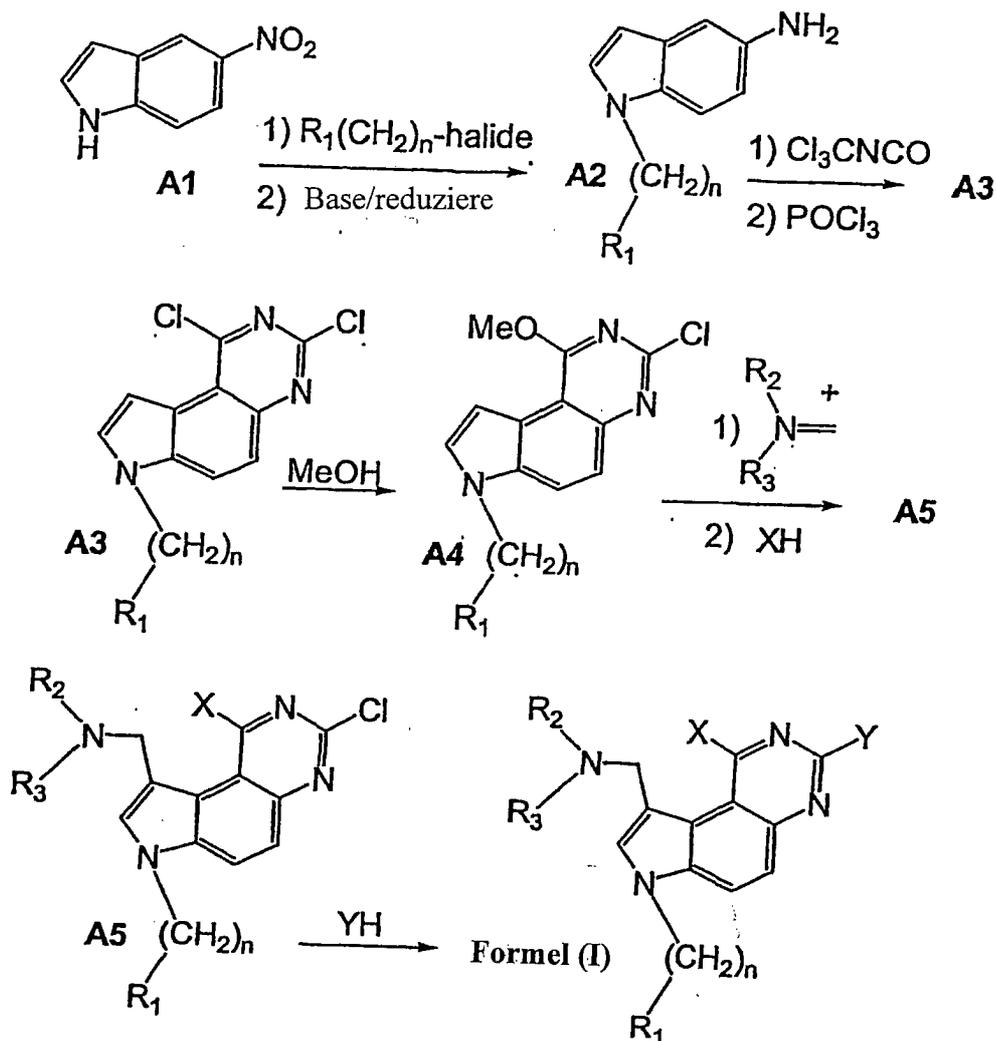
[0066] Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Übereinstimmung mit dem unten beschriebenen allgemeinen synthetischen Verfahren synthetisiert werden und sind genauer in dem Schema verdeutlicht, das folgt. Da das Schema eine Verdeutlichung ist, sollte die Erfindung nicht so ausgelegt werden, daß sie durch die angegebenen chemischen Reaktionen und Bedingungen begrenzt wird. Die Präparation der verschiedenen Ausgangsmaterialien, die in den Schemata verwendet wurden, liegt gut innerhalb des Könnens des Fachmanns im Stand der Technik.

[0067] Das folgende Schema beschreibt generelle synthetische Verfahren, wodurch Intermediate und Zielverbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden können. Zusätzliche repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können unter der Verwendung der in Übereinstimmung mit den Schemata präparierten Intermediate und anderen Materialien, Verbindungen und Reagenzien, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind, synthetisiert werden.

[0068] Schema A verdeutlicht die Präparation von Verbindungen der vorliegenden Erfindung, worin eine 5-Nitroindolverbindung A1 mit einem R₁-(CH₂)_n-Halid und einer Base, wie z. B. Cäsium- oder Kaliumcarbonat alkyliert wurde, in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. DMF, um ein Zwischenprodukt zu ergeben. Das Zwischenprodukt wurde auf klassische Weise mit z. B. Eisen und Essigsäure oder mit Dimethylhydrazin und Eisen reduziert, um eine Aminverbindung A2 zu ergeben. Die Aminverbindung A2 in einem trockenen Ätherlösungsmittel, wie z. B. Dioxan, wurde mit Trichlormethylisocyanat behandelt, gefolgt von Phosphoroxychlorid mit Erhitzen, um eine Pyrrolochinazolinverbindung A3 zu ergeben. Die Reaktion von Verbindung A3 mit Überschuß an Methanol in einem halogenierten Lösungsmittel, wie z. B. Dichlormethan, ergab Verbindung A4. Die Reaktion von Verbindung A4 mit dem vorgeformten Iminiumsalz eines Dialkylamins und Formaldehyd ergab eine Intermediat-Mannich-Base, die weiter mit einer XH Gruppe reagiert wurde, um Verbindung A5 zu ergeben. Das Chlorid wurde durch eine YH Gruppe ersetzt, um die Zielverbindung der Formel (I) zu ergeben.

[0069] Ein Dipeptid an der Y-Position kann durch eine zweite Kopplungsreaktion mit einem anderen Amino-Ester (siehe Beispiel 1) präpariert werden.

Schema A



Spezifische synthetische Beispiele

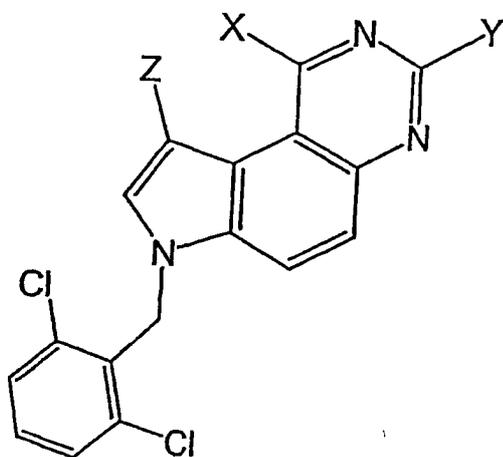
[0070] Spezifische Verbindungen, die für diese Erfindung repräsentativ sind, wurden mittels der folgenden Beispiele und Reaktionssequenzen präpariert; die Beispiele und Diagramme, die die Reaktionssequenzen darstellen, werden als Verdeutlichung angeboten um beim Verständnis der Erfindung zu helfen und sollten nicht als die Erfindung auf irgendeine Weise begrenzend ausgelegt werden, die in den Ansprüchen angegeben ist, die im anschließenden folgen. Die dargestellten Intermediate können auch in anschließenden Beispielen verwendet werden, um weitere Verbindungen der vorliegenden Erfindung herzustellen. Kein Versuch wurde unternommen, um die in irgendeiner dieser Reaktionen erhaltenen Ausbeuten zu optimieren. Ein Fachmann im Stand der Technik würde wissen, wie solche Ausbeuten zu erhöhen sind, durch Routinevariationen in den Reaktionszeiten, Temperaturen, Lösungsmitteln und/oder Reagenzien.

[0071] Geschützte Aminosäuren wurden von Novabiochem, Bachem Bioscience, Advanced Chem-Tech oder SyntheTech erworben. Alle anderen Chemikalien wurden von kommerziellen Zulieferern erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet. ^1H und ^{13}C NMR Spektren wurden auf einen Bruker AC 300B (300 MHz Proton) oder einem Bruker AM-400 (400 MHz Protonen) Spektrometer mit Me_4Si als einem internen Standard (s = singlet, d = doublet, t = triplet, br = broad) aufgezeichnet. APCI-MS und ES-MS wurden auf einem VG P Plattform II Massenspektrometer aufgezeichnet; Methan wurde für die chemische Ionisierung verwendet, wenn nicht anders angegeben. Genaue Massenmessungen wurden durch Verwendung eines VG Zag 2-SE Spektrometers im FAB Modus erhalten. TLC wurde mit Whatmann 250- μm Silikagelplatten durchgeführt. Präparative TLC wurde mit Analtech 1000- μm Silikagel GF Platten durchgeführt. Flash Säulenchromatographie wurde mit Flash Säulensilikagel (40–63 μm) durchgeführt und Säurechromatographie wurde mit Standardsilikagel durchgeführt. Die HPLC Auftrennungen wurden auf drei Waters PrepPak[®] Cartridges (25 \times 100 mm, Bondapak[®] C18, 15–20 μm , 125 Å), in Serie verbunden durchgeführt; die Detektion fand bei 245 nm auf einem Waters 486 UV Detektor statt. Analytische HPLC wurde auf einer Supelcosil ABZ + PLUS Säule (5 cm \times 2,1 mm) durchgeführt,

mit Nachweis bei 254 nm auf einem Hewlett Packard 1100 UV Detektor. Die Mikroanalyse wurde Roberston Microlit Laboratories, Inc., durchgeführt.

[0072] Die folgenden Verbindungen wurden unter der Verwendung von geeigneten Ausgangsmaterialien im Anschluß an die oben angegebenen Syntheseverfahren hergestellt, mit der Ausnahme, daß die Vergleichsverbindungen 9–11 Schritt 1 der Reaktion zwischen A4 und A5 aus ließen.

Tabelle 4



Formel (II)

worin X, Y und Z abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

| Verb. | X | Y | Z | |
|-------|------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----|
| 1 | NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₅ | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 2 | NH ₂ | -Phe-Dbu-Bzl | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 3 | NH ₂ | N(CH ₃) ₂ | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 4 | H | NH-c-C ₃ H ₅ | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 5 | NH ₂ | Cl | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 6 | OCH ₃ | Cl | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 7 | NH ₂ | Cl | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 8 | NH ₂ | -Phe-t-butyl | N(CH ₃) ₂ ; | |
| 9 | OCH ₃ | Cl | H; | |
| 10 | NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₅ | H; | und |
| 11 | H | Cl | H. | |

Beispiel 1

α -[[1-Amino-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamiono)methyl]-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-3-yl]amino]-N-[(1S)-3-amino-1-[[phenylmethyl]amio]carbonyl]propyl]-(α^1 S)-benzenpropanamid (Verbindung 2)

[0073] Eine 5-Nitroindolverbindung 1A (10,0 g, 62 mmol) und Cäsiumcarbonat (22 g, 67,5 mmol) wurden in DMF (70 ml) kombiniert und auf 50°C für 30 Minuten erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 2,6-Dichlorbenzylbromid (17,3 g, 72 mmol) in DMF (40 ml) wurden über einen Zuführungstrichter über die nächsten 60 Minuten hinweg hinzugefügt, und die Reaktion bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde langsam unter starkem Rühren in Wasser (1,5 l) gegossen und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und der Feststoff wurde abfiltriert und Vacuo getrocknet, um ein Intermediat herzustellen.

[0074] Das Intermediat (10 g, 31 mmol) wurde in MeOH (100 ml) mit Aktivkohle (1,0 g, 83 mmol), Eisenchloridhexahydrat (0,54 g, 2,0 mmol) und Dimethylhydrazin (21 g, 350 mmol) kombiniert und für 24 Stunden unter Reflux behandelt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite filtriert und Filtrat wurde in Vacuo auf ein Öl evaporiert, das mit 1 N HCl (500 ml) und Ether geschüttelt wurde. Der wäßrige Feststoff wurde abgetrennt und nochmals mit Ether extrahiert (Etherextrakte wurden verworfen) und auf pH > 13 mit 3 N NaOH gebracht, dann wurde mit DCM (400 ml) zweimal extrahiert. Die DCM Lösung wurde mit NaHCO₃, Lauge gewaschen und getrocknet (K₂CO₃) und in Vacuo evaporiert, um Verbindung 1B als einen Feststoff zur Verfügung zu stellen (8,26 g, 92%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,6–7,4 (m, 3H), 7,2 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,42 (s, 2H). ES-MS m/z 291 (MH⁺).

[0075] Das Hydrochloridsalz wurde durch lösen alles der Verbindung 1B in Ether (500 ml) und Hinzufügen von 1 N HCl in Ether (30 mmol), um das Salz auszupellen, das abfiltriert wurde, präpariert. Dieses Salz (4,92 g, 15 mmol) wurde mit Dioxan (75 ml) kombiniert und gerührt, während Dichlormethylisocyanat (2,64 g, 16,5 mmol) tropfenweise über 5 Minuten hinzugefügt wurde und die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde in Vacuo auf einen Feststoff evaporiert, der in Dichlorethan (75 ml) sämig-gelöst wurde und POCl₃ (30 ml) wurden hinzugefügt und die Reaktion für 6 Stunden unter Reflux behandelt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in Vacuo evaporiert, um einen klebrigen Feststoff zu ergeben, der in trockenem DCM sämig-gelöst wurde und in Vacuo evaporiert wurde (zweimal), um das braune feste Produkt Verbindung 1C zu ergeben. Eine Probe wurde durch Säulenchromatographie (DCM) gereinigt, um eine reine Verbindung 1C zu ergeben. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,5–7,25 (m, 4H), 5,75 (s, 2H). ES-MS m/z 396 (MH⁺).

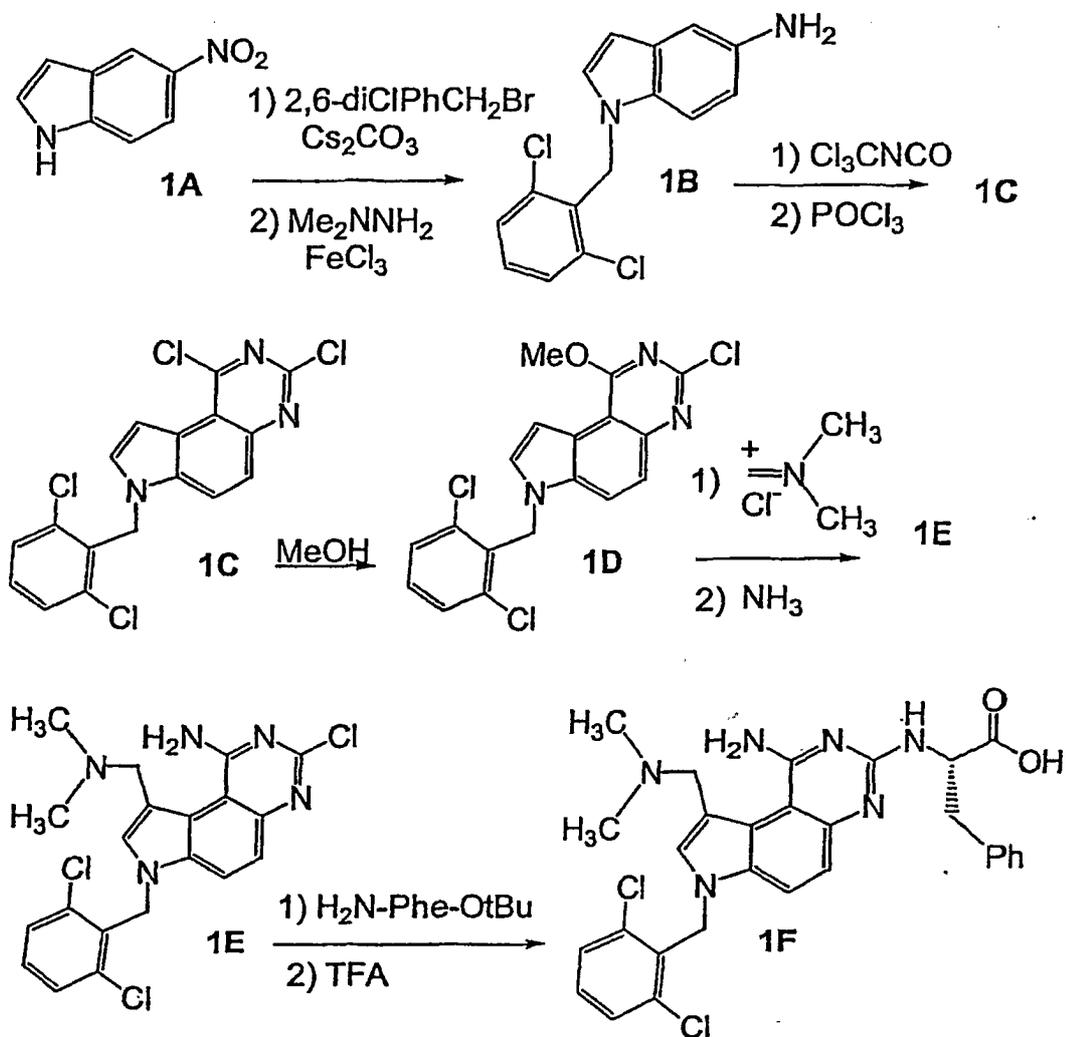
[0076] Ein Teil (5,6 mmol) des ungereinigten Produkts 1C wurde in DCM (80 ml) und MeOH (20 ml) bei Raumtemperatur für 6 Stunden gerührt und dann in Vacuo evaporiert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das durch Säulenchromatographie auf eine weiße Feststoff-Verbindung 1D (0,4 g) gereinigt wurde. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,5–7,15 (m, 5H), 5,70 (s, 2H), 4,30 (s, 3H). ES-MS m/z 392 (MH⁺).

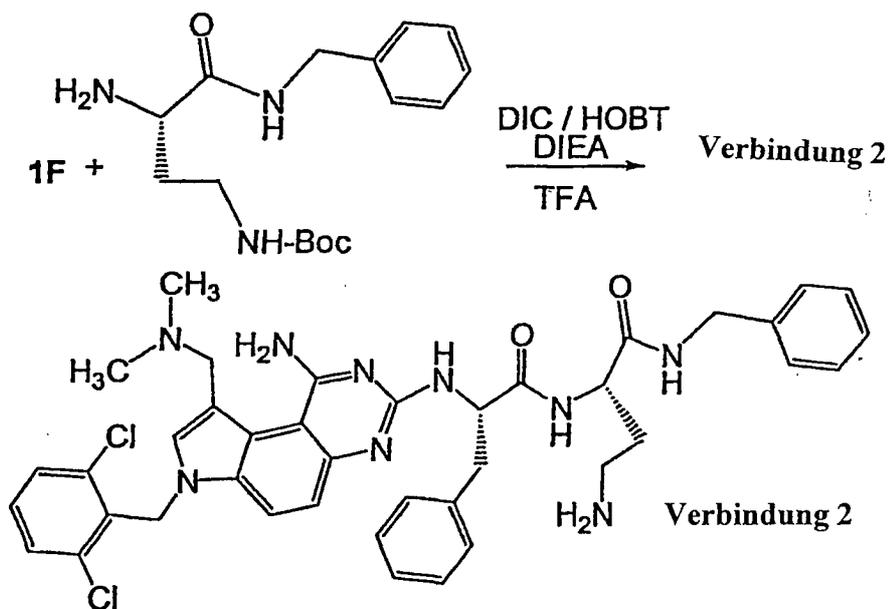
[0077] Verbindung 1D (195 mg, 0,50 mmol) in DCM (15 ml) wurde mit Dimethylmethylenammoniumchlorid (375 mg, 4,0 mmol) in einem Druckrohr kombiniert, zugestopft und auf 55°C mit einem Ölbad für 10 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit DCM verdünnt, mit gesättigtem NaHCO₃ und Lauge gewaschen und die Lösung getrocknet (K₂CO₃) und in Vacuo auf ein ungereinigtes weißes festes Intermediat (180 mg) evaporiert. Dieses Intermediat wurde zu Ammoniak (10 ml) hinzugefügt, der in einem Druckrohr bei –78°C unter Aragon kondensiert wurde, zugestopft und bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde nochmals auf –78°C abgekühlt, der Stopfen entfernt und es dem Ammoniak ermöglicht, herauszudampfen, während die Reaktion auf Raumtemperatur gebracht wurde, was eine weiße Feststoff-Verbindung 1E zurückließ (Intermediat entspricht Verbindung 7) (180 mg). ES-MS m/z 434 (MH⁺).

[0078] Ein Teil von Verbindung 1E (100 mg, 0,23 mmol) und Phenylalanin-t-butylester (530 mg, 2,4 mmol) wurde kombiniert in N-Methylpyrrolidon (2,0 ml) in einem Druckrohr und auf 140°C für 8 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (20 ml) verdünnt, was abgegossen wurde. Das restliche Öl wurde in DCM gelöst, getrocknet (K₂CO₃) und in Vacuo auf ein Öl evaporiert, das durch Säulenchromatographie (DCM : MeOH; 20 : 1) gereinigt wurde. Ein Teil (30 mg, 0,048 mmol) wurde in 20% TFA in DCM (4 ml) bei Raumtemperatur für 4,5 Stunden gerührt und in die Vacuo auf ein braunes festes TFA Salz Verbindung 1F (45 mg) evaporiert.

[0079] Die saure Verbindung 1F (36 mg, 0,044 mmol) und DIEA (20 mg, 0,155 mmol) wurden in DCM (5 ml) und HOBT (7,5 mg, 0,05 mmol) kombiniert und γ -Boc-2,4-diaminobuttersäurebenzylamid (14 mg, 0,045 mmol)

wurden hinzugefügt, gefolgt von DIC (11,2 mg, 0,089 mmol), und die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Lösung wurde in Vacuo auf ein Öl evaporiert, das durch präparative TLC gereinigt wurde, um einen Boc-geschützten Vorläufer von Verbindung 2 (15 mg) zu ergeben. Der Vorläufer wurde durch Rühren in 30% TFA in DCM (7 ml) bei Raumtemperatur für 1 Stunde geschützt. Die Lösung wurde in Vacuo evaporiert, und der Rest wurde in Wasser gelöst, gefroren und lyophilisiert, um Verbindung 2 als einen weißen Feststoff (12 mg) zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,60–6,75 (m, 16H), 5,8 (s, 2H), 4,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,75–2,3 (m, 8H), 2,0 (m, 2H). ES-MS m/z 752 (MH^+).





[0080] Unter der Verwendung von Beispiel 1 und den geeigneten Reagenzien und Ausgangsmaterialien, die dem Fachmann bekannt sind, können andere Verbindungen der vorliegenden Erfindung präpariert werden, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf:

| Verbindung | ES-MS m/z (MH ⁺) |
|------------|------------------------------|
| 1 | 445 |
| 3 | 443 |
| 4 | 440 |
| 5 | 460 |
| 6 | 449 |
| 7 | 434 |

Beispiel 2

[0081] Als eine spezifische Ausführungsform einer oralen Zusammensetzung, werden 100 mg von Verbindung 2, hergestellt aus dem Verfahren von Beispiel 1, mit ausreichend feingeteilter Lactose formuliert, um eine Gesamtmenge von ungefähr 580 mg bis ungefähr 590 mg zur Verfügung zu stellen, um eine Größe 0 Hartgellkapsel zu füllen.

Biologische Beispiele

[0082] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Thrombinrezeptor Antagonisten, insbesondere PAR-1 Antagonisten. Die Verbindungen unterbrechen die Blutplättchenaktivierung, die durch die proteolytische Spaltung seines Plättchenoberflächenrezeptors durch Thrombin induziert wird und dadurch die Plättchenaggregation inhibiert. Solche Verbindungen sind daher bei der Behandlung von Plättchen-vermittelten thrombotischen Erkrankungen (z. B. arterieller und venöser Thrombose, akutem Myokardinfarkt, Reokklusion im Anschluß an thrombolytische Therapie und Angioplastie und einer Vielzahl von vaso-okklusiven Erkrankungen) und anderen PAR-1 vermittelten Erkrankungen, brauchbar.

In vitro Thrombinrezeptor Bindungstest

[0083] CHRF Membranen (Jones, Biochim, Biohys. Acta 1992, 1136, 272) werden von -70°C aufgetaut, bei maximaler Geschwindigkeit für 5 Minuten zentrifugiert, zweimal mit Bindungspuffer (50 mM HEPES, enthaltend 5 mM MgCl_2 und 0,1% BSA) gewaschen und in Bindungspuffer (25 $\mu\text{g}/100$ ml) resuspendiert. 100 μl an Membranen werden zu den 24-Wallac Platten hinzugefügt und zu dem Tomtech Apparat zugeführt. In einem typischen Experiment werden 6 μl an Probe (von einer 125 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Intermediärplate, 20% DMSO) und 44 μl Puffer zu den Platten zugeführt (Finale Konzentration von Verbindungen ist 3,7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0,6% DMSO). Ähnlich werden 6 μl 20% DMSO und 44 μl Puffer zu sowohl Säule 1 (NSB) als auch Säule 2 (TB) zugeführt. 10 μl Ser-pF-Phe-hArg-Leu-hArg-Lys-Tyr-NH₂ (721-40, 500 μM in deionisiertem Wasser) werden zu Säule 1 hinzugefügt. 50

μ l tritiiertes 721-40 (spezifische Aktivität 46 Ci/mmol) wird zu allen Wells hinzugefügt. Die Platten werden für 20 Sekunden gut gemischt, für 30 Minuten inkubiert und dann mit 10 mM HEPES/138 mM NaCl unter der Verwendung des Skatron Erntegeräts geerntet. Die Filter (GF/C Brandel FPXLR 296) werden 3 Stunden in 0,5% Polyethylenimin in HEPES/0,1 M N-Acetylglucosamin) vorgeweicht, werden in Saranfolie eingewickelt und für 3 Minuten in der Mikrowelle getrocknet und in Probenbeuteln (Wallac 1450-432) plaziert. 4,5 ml Szintillationsflüssigkeit (Wallac, Betaplate Scint 1205-440) werden hinzugefügt. Die Beutel werden versiegelt, in Filterkassetten (Wallac 1450-104) plaziert und auf dem Mikrobeta-Zähler analysiert.

In vitro Inhibierung von Thrombin-induziertem Gel-filtriertem Plättchenaggregationstest

[0084] Der Prozentsatz von Plättchenaggregation wird als ein Anstieg in der Lichttransmission von Verbindungs-behandelten Plättchenkonzentrat gegenüber Kontroll-behandeltem Plättchenkonzentrat berechnet. Menschliches Blut wird von drogenfreien normalen Spendern in Röhrchen erhalten, 0,13 M Natriumcitrat. Plättchenreiches Plasma (PRP) wird durch Zentrifugation von Gesamtblut bei $200 \times g$ für 10 Minuten bei 25°C gesammelt. Das PRP (5 ml) wird durch Sepharose 2B (Bettvolumen 50 ml) hindurchfiltriert und die Plättchenzahl wird auf 2×10^7 Plättchen pro Probe eingestellt. Die folgenden Bestandteile werden zu einer silikonisierten Küvette hinzugefügt: Konzentriertes Plättchenfiltrat und Tyrode's Puffer (0,14 M NaCl, 0,0027 M KCl, 0,012 M NaHCO_3 , 0,76 mM Na_2HPO_4 , 0,0055 M Glucose, 2 mg/ml FSA und 5,0 mM HEPES bei pH 7,4) in einer Menge, die 350 μ l entspricht, 50 μ l von 20 mM Calcium und 50 μ l der Testverbindung. Die Aggregation wird einem BI-ODATA Aggregometer für 3 Minuten überwacht, im Anschluß an das Hinzufügen von Agonist (Thrombin 50 μ l von 1 Einheit/ml).

[0085] Tabelle 5 zeigt die biologische Aktivität von einigen der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Tabelle 5 enthält IC_{50} Werte (μM) oder % Inhibierung bei 50 μM der Verbindungen gegen Plättchenaggregation, stimuliert (GFP Aggregation) durch Thrombin oder TRAP-6 (Thr oder TRAP-6) und IC_{50} Werte (μM) in einem Thrombinrezeptor (PAR-1) Bindungstest (Bindung).

Tabelle 5

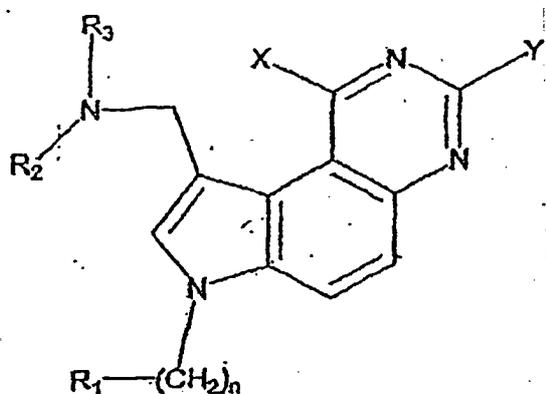
| Verbindung | GFP Aggr. | | Bindung |
|------------|---|----------------------|---|
| | IC_{50} (μM) oder Thr | % Inhibierung TRAP-6 | IC_{50} (μM) Thr. |
| 1 | 21 | 13 | 9,6 |
| 2 | 13 | 3 | NT |
| 3 | 27% | 40% | NT |
| 4 | 30% | 20% | NT |
| 5 | 16% | 32% | NT |
| 6 | 40% | 31 | NT |
| 7 | 14% | 3% | NT |
| 8 | -1% | -7% | NT |
| 9 | -4,5% | -2% | NT |
| 10 | 16% | 12% | NT |
| 11 | -6% | -1% | NT |

[0086] Während die voranstehende Beschreibung die Prinzipien der vorliegenden Erfindung lehrt, wobei Bei-

spiele zum Zweck der Verdeutlichung zur Verfügung gestellt werden, wird verstanden werden, daß die Durchführung der Erfindung alle der herkömmlichen Variationen, Anpassungen und/oder Modifikationen umfaßt, die innerhalb des Bereichs der folgenden Ansprüche und ihrer Äquivalente kommen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



Formel (I)

worin:

R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl und C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano;

R₂ und R₃ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und Aryl(C₁-C₈)-Alkyl; alternativ, wenn unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl und C₂-C₈-Alkenyl, können R₂ und R₃ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten oder teilweise gesättigten 4- bis 6-gliedrigen Heterozyklylring bilden;

n ist eine ganze Zahl, ausgewählt aus 0, 1, 2 oder 3;

X ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -OR₄, -NH₂, -NHR₄ und -NR₄R₅;

R₄ und R₅ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl und Aryl(C₁-C₈)-Alkyl;

Y ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, -NH₂, -NHR₆, -NR₆R₇, -A₁-NH₂, -A₁-NHR₆, -A₁-NR₆R₇, -A₁-A₂-NH₂, -A₁-A₂-NHR₆ und -A₁-A₂-NR₆R₇;

R₆ und R₇ sind unabhängig ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl und Aryl(C₁-C₈)-Alkyl; und

A₁ und A₂ sind unabhängig voneinander ausgewählt aus der L-Aminosäure-Restgruppe bestehend aus Arginin, Homoarginin, 2,4-Diaminobuttersäure, Lysin, Ornithin, Histidin, Phenylalanin, Homophenylalanin, Naphthylalanin, Cyclohexylalanin, Tryptophan und Tyrosin, gegebenenfalls substituiert mit einem bis drei Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Alkoxy, Aryl, Heterozyklyl, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano;

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl und Heteroaryl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ ausgewählt ist aus Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einem bis fünf Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, Amido, Amidino, Guanidino, Hydroxy, Nitro und Cyano.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ ausgewählt ist aus Phenyl, substituiert mit zwei Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_2 und R_3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus C_1 - C_4 -Alkyl, alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterozyklylring bilden.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_2 und R_3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl, Ethyl und Propyl; alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten Heterozyklylring, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolidinyl und Piperidinyl, bilden.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_2 und R_3 ausgewählt sind aus Methyl; alternativ können R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie angebracht sind, einen gesättigten Heterozyklylring, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, bilden.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin n 1 ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $-OR_4$, $-NH_2$, $-NHR_4$ und NR_4R_5 , bevorzugterweise Wasserstoff, $-OR_4$ und $-NH_2$, und weiter bevorzugt $-NH_2$ ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_4 und R_5 ausgewählt sind aus C_1 - C_8 -Alkyl, bevorzugterweise ist R_4 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl und Propyl, und weiter bevorzugt ist R_4 Methyl.

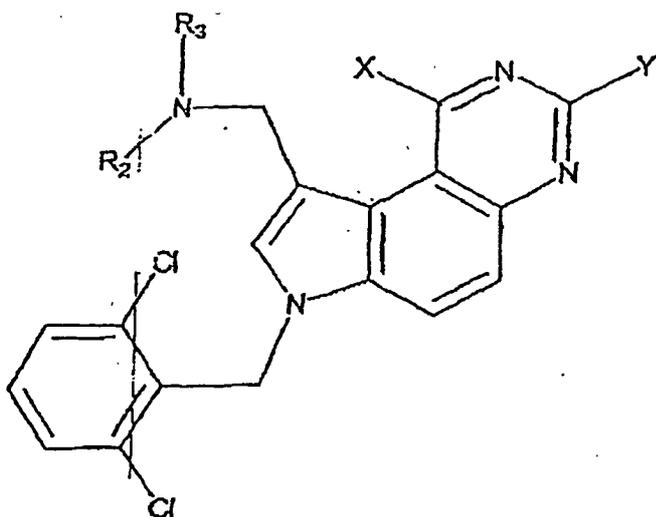
11. Verbindung nach Anspruch 1, worin Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen, bevorzugterweise Chlor, $-NHR_6$, $-NR_6R_7$ und $-A_1-A_2-NHR_6$, bevorzugterweise aus der Gruppe bestehend aus $-NHR_6$ und $A_1-A_2-NHR_6$.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_6 und R_7 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, Propyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl, bevorzugterweise aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Cyclopropyl und Benzyl, und weiter bevorzugt ist R_6 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cyclopropyl und Benzyl.

13. Verbindung nach Anspruch 1, worin A_1 und A_2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der L-Aminosäure-Restgruppe bestehend aus 2,4-Diaminobuttersäure und Phenylalanin.

14. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
 N^3 -Cyclopropyl-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1,3-diamin;
 α -[[1-Amino-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-3-yl]amino]-N-[(1S)-3-amino-1-[[phenylmethyl]amino]carbonyl]propyl)-, (α^1S)-benzolpropanamid;
 7-[(2,6,-Dichlorphenyl)methyl]-9-[(dimethylamino)methyl]- N^3, N^3 -dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1,3-diamin;
 3-(Cyclopropylamino)-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin;
 3-Chlor-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]-9-(1-pyrrolidinylmethyl)-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-1-amin;
 3-Chlor-7-[(2,6-dichlorphenyl)methyl]1-methoxy-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin; und
 1-Amino-3-chlor-7-[(2,6,dichlorphenyl)methyl]-N,N-dimethyl-7H-pyrrolo[3,2-f]chinazolin-9-methanamin;
 und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

15. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (Ia):



Formel (Ia)

worin X, Y, R₂ und R₃ abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

| X | Y | R ₂ , R ₃ |
|------------------|------------------------------------|---|
| NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₃ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| NH ₂ | -Phe-Dbu-Bzl | CH ₃ , CH ₃ ; |
| NH ₂ | N(CH ₃) ₂ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| H | NH-c-C ₃ H ₅ | CH ₃ , CH ₃ ; |
| NH ₂ | Cl | -(CH ₂) ₄ -; |
| OCH ₃ | Cl | CH ₃ , CH ₃ ; Und |
| NH ₂ | Cl | CH ₃ , CH ₃ ; |

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

16. Verbindung nach Anspruch 15 der Formel (Ia) worin X, Y, R₂ und R₃ abhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus:

| X | Y | R ₂ , R ₃ |
|-----------------|------------------------------------|---|
| NH ₂ | NH-c-C ₃ H ₅ | CH ₃ , CH ₃ ; und |
| NH ₂ | -Phe-Dbu-Bzl | CH ₃ , CH ₃ ; |

und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung wie in einem der Ansprüche 1 bis 16 definiert und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, die dazu angepaßt ist, um eine Dosis der Verbindung von 0,01 mg/kg/Tag bis 300 mg/kg/Tag zur Verfügung zu stellen.

19. Verbindung wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 16 oder eine Zusammensetzung, wie in Anspruch 17 oder Anspruch 18 definiert zur Verwendung bei der Behandlung einer Thrombin-vermittelten oder PAR-1-vermittelten Erkrankung, wie zum Beispiel Entzündung, Osteoporose, Hochdruck, instabile Angina, Angina, Atherosklerose, arterielle Thrombose, venöse Thrombose, Restenose, Re-Okklusion im Anschluß an thrombolytische Therapie, Re-Okklusion im Anschluß an Angioplastie, Arrhythmie, Myocard-Infarkt, akuter Myocard-Infarkt, Herzversagen, Schlaganfall, einem ischämischen Zustand, einer vaso-okklusive Erkrankung,

DE 602 01 892 T2 2005.11.03

Glomerulonephritis, Krebs oder einer neurodegenerativen Erkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen