

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Juli 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/060261 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000026

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Januar 2004 (05.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 00 049.6 3. Januar 2003 (03.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE** [DE/DE];
Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ECKL, Robert**
[DE/DE]; Richard-Riemerschmid-Allee 67/I, 81241
München (DE). **WEBER, Lutz** [DE/DE]; Edel-
weissstrasse 8, 82110 Germering (DE). **OEFNER,**
Christian [DE/DE]; Mühlewinkelstrasse 3, 79108
Freiburg (DE).

(74) Anwälte: **FORSTMAYER, Dietmar** usw.; Boeters &
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

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

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

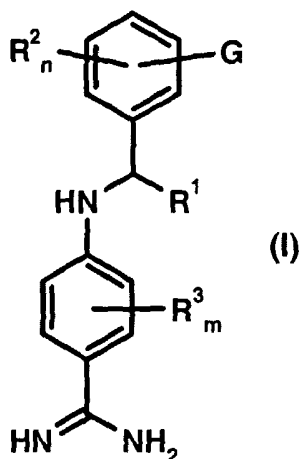
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL FACTOR VIIA INHIBITING COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR VIIA INHIBIEREN



(57) Abstract: The invention relates to the novel compounds of formula (I): These com-
pounds are potent factor VIIa inhibitors and are therefore particularly useful for the treat-
ment and/or the prophylaxis of thromboses, apoplexy, cardiac infarction, inflammation, ar-
teriosclerosis and tumor diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel
(I). Diese Verbindungen stellen sehr wirksame Faktor VIIa Inhibitoren dar und sind deshalb
vor allem bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Thrombosen, Apoplexie, Herzin-
farkt, Entzündung, Arteriosklerose und Tumorerkrankungen von Interesse.

WO 2004/060261 A2

Neue Verbindungen, die Faktor VIIa inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung, sogenannte Antikoagulantien. Diese Verbindungen stellen sehr wirksame Faktor VIIa-Inhibitoren dar und sind deshalb vor allem bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung, Arteriosklerose und Tumorerkrankungen von Interesse.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte „Deep Vein Thrombosis“) kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

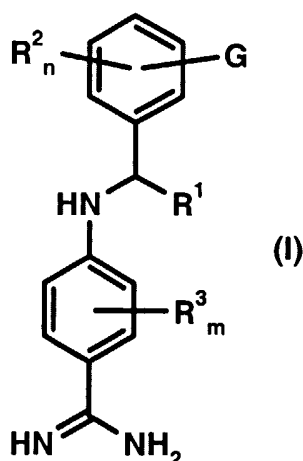
Faktor VIIa Inhibitoren hemmen die durch Faktor VIIa und den Gewebefaktor induzierte Bildung der Gerinnungsfaktoren

Xa, IXa und Thrombin. Sie beeinflussen dadurch sowohl die durch diese Faktoren induzierte Plättchenaggregation als auch die plasmatische Blutgerinnung. Sie verhindern damit die Entstehung von Thromben und können bei der Bekämpfung
5 bzw. Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern Metastasen. Somit können sie auch als Antitumormittel eingesetzt werden.

10

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Faktor VIIa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete
15 pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten parenteral oder oral, insbesondere oral verabreichbar sein.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung
20 der allgemeinen Formel (I):



wobei

R^1 ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

5

die Reste R^2 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

10

die Reste R^3 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

15

G eine Glycosylgruppe ist,

20 n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat
25 oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
30 bis 12 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome

aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Di-methylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

- 5 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zu-
mindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder ver-
zweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 12 Kohlen-
stoffatome, vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome, be-
sonders bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, z.
10 B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isopre-
nyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenyl-
gruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Doppel-
bindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei (besonders
bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

15

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und
Alkynyl auf gegebenenfalls substituierte Gruppen, bei
denen z. B. ein, zwei oder mehrere Wasserstoffatome durch
ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z.

- 20 B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethyl-
gruppe.

- Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-,
eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder
25 mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein
Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-,
Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt
Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck He-
teroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure
30 oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z.

B. Acyl, Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

- 5 R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$,
 $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- ,
 $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,
10 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$,
 $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$,
 $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wobei R^a
15 ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_1-C_6 -Alkynylgruppe; R^b ein Wasserstoffatom, eine
 C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -Al-
kynylgruppe; R^c ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-,
eine C_1-C_6 -Alkenyl- oder eine C_1-C_6 -Alkynylgruppe; R^d ein
20 Wasserstoffatom, eine C_1-C_6 -Alkyl-, eine C_1-C_6 -Alkenyl-
oder eine C_1-C_6 -Alkynylgruppe und Y^a eine direkte Bindung,
eine C_1-C_6 -Alkylen-, eine C_1-C_6 -Alkenylen- oder eine C_1-C_6 -
Alkynylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe min-
destens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder mehrere
25 Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein
können. Konkrete Beispiele für Heteroalkylgruppen sind
Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, iso-
Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl,
Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino,
30 Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methylaminomethyl,
Ethylaminomethyl, Di-iso-Propyl-aminoethyl, Enolether,

Dimethylaminomethyl, Dimethyl-aminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, N-Ethyl-N-Methyl-carbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-,
5 Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitril-gruppen.

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische
10 Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) mit 3 bis 14 Ringkohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringkohlenstoffatome aufweist. Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
15 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-,
20 Cyclopentyl-, Spiro[4,5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclo-hexadienyl-, Decalanyl-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

25 Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder
30 Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (ins-

besondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydro-furyl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkynylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringkohlenstoffatomen enthält, und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Heteroalkylgruppen

mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkynylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Hetero-alkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 6 bis 14 Ringkohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Ringkohlenstoffatomen enthält. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe mit 5 bis 14 Ringatomen, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatomen enthält und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂, oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-,

Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-Gruppen.

5 Der Ausdruck Aralkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Cycloalkylgruppen enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkynyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Bei-
10 spiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, Cyclo-hexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält
15 eine Aralkylgruppe ein aromatisches Ringsystem (1 oder 2 Ringe) mit 6 bis 10 Ringkohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkynylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

20

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor-
25 oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Hetero-
30 aralkylgruppe ein aromatisches Ringsystem (1 oder 2 Ringe)

mit 5 oder 6 bis 10 Ringkohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinyllheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf gegebenenfalls substituierte Gruppen, in denen z. B. ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind.

5 Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten C₁-C₆ Alkyl-, C₂-C₆ Alkenyl-, C₂-C₆ Alkynyl-, C₁-C₆ Heteroalkyl-, C₃-C₁₀ Cycloalkyl-, C₂-C₉ Heterocycloalkyl-, C₆-C₁₀ Aryl-, C₁-C₉ Heteroaryl-, C₇-C₁₂ Aralkyl- oder C₂-C₁₁ Heteroaralkylgruppen substituiert
10 sind.

Im Kontext der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck Glycosylgruppe auf ein über eine α - oder β -O, S, N oder C-glycosidische Bindung (bevorzugt eine
15 O-glycosidische Bindung) gebundenes Saccharid (Mono- oder Oligosaccharid), insbesondere ein Monosaccharid, vorzugsweise β -D-Glucose.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer
20 Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle
25 cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) umfasst.

30 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOR⁴ oder

CONR⁵R⁶ ist, wobei R⁴, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind, oder R⁵ und R⁶ zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder Heterocycloalkylrings sind.

Weiter bevorzugt ist R⁴ ein Wasserstoffatom, ein C₁-C₄ Alkyl oder ein Benzylrest.

Besonders bevorzugt ist R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOH oder COOEt.

Des weiteren bevorzugt ist R¹ eine Gruppe der Formel CONHR⁵, wobei R⁵ wiederum bevorzugt eine Aralkyl- (insbesondere Benzyl-) oder eine Heteroaralkylgruppe ist.

Weiter bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei m gleich 0 ist.

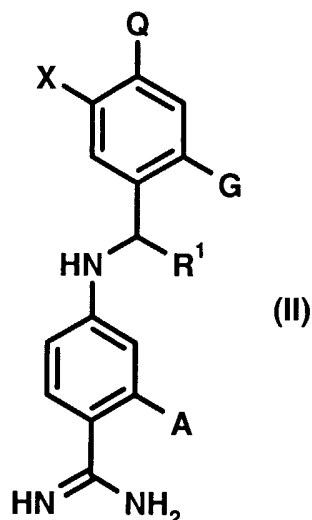
Wiederum bevorzugt ist m gleich 1, wobei R³ besonders bevorzugt eine Hydroxygruppe ist, die in ortho-Position zur Amidinogruppe an den Phenylring gebunden ist.

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), wobei n gleich 2 ist.

Wiederum bevorzugt sind die Reste R² unabhängig voneinander C₁-C₄ Alkyloxy-, C₁-C₄ Hydroxyalkyloxy- oder

Benzyloxygruppen; wobei R^2 besonders bevorzugt Methoxy- oder Ethyloxygruppen sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen
5 Formel (II):



wobei X ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 Alkyloxy- oder
10 eine Benzyloxygruppe (insbesondere eine Methoxy- oder eine
Ethoxygruppe) ist; Q ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4
Alkyloxy- oder eine Benzyloxygruppe (insbesondere eine
Methoxy- oder eine Ethoxygruppe) ist; G eine Glycosyl-
gruppe (insbesondere eine β -D-Glucosyloxygruppe) ist; A
15 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist und R^1 ein
Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel $COOH$ oder
 $COOEt$ ist, oder pharmakologisch akzeptable Salze, Solvate,
Hydrate oder pharmakologisch akzeptable Formulierungen
derselben.

20

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I)
und (II), wobei die Stereochemie an dem Kohlenstoffatom,

das R¹ trägt (R) nach der Cahn-Ingold-Prelog Nomenklatur aufweist.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formeln (I) oder (II) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Tri-
10 fluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formeln (I) oder (II) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der
15 hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formeln (I) oder (II) auftreten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung
20 der Formeln (I) oder (II) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formeln
25 (I) oder (II) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder
30 Acetyloxy-Gruppe.

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor VIIa-Aktivität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor VIIa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen oder Entzündungen, von „Deep Vein Thrombosis“, Lungenembolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie, Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formeln (I) oder (II), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung der beschriebenen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formeln (I) oder (II) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral,

z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Sili-
cagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

5

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf
10 eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0,1 µg bis 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine bevorzugte Dosis 0,5 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

15

Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

20 Die hier beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (II) zeichnen sich gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen (EP0921116, WO0035858, WO0190051) durch eine geringere Toxizität, verbesserte Wirkung, verbessertes Transportverhalten und
25 eine bessere Bioverfügbarkeit (insbesondere orale Bioverfügbarkeit) aus.

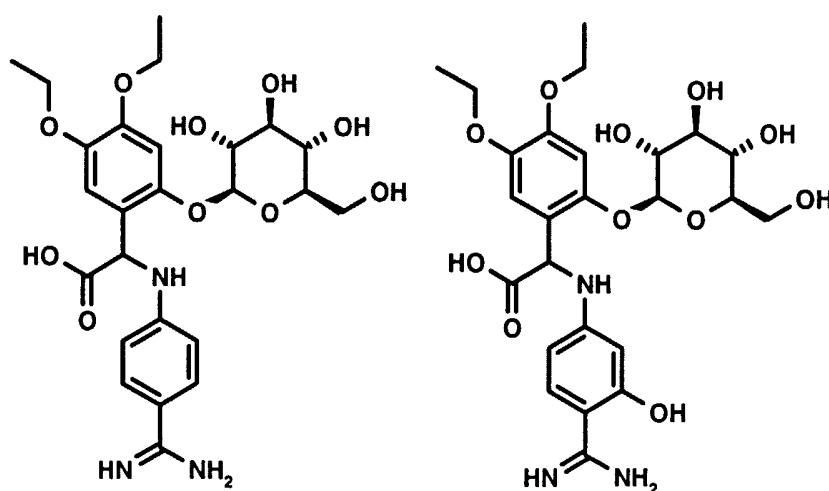
Verbindungen der Formeln (I) und (II) können analog zu den in EP0921116, WO0035858, WO03064440, WO03064378 und
30 WO0190051 beschriebenen Verfahren unter Verwendung geeigneter Ausgangsmaterialien hergestellt werden.

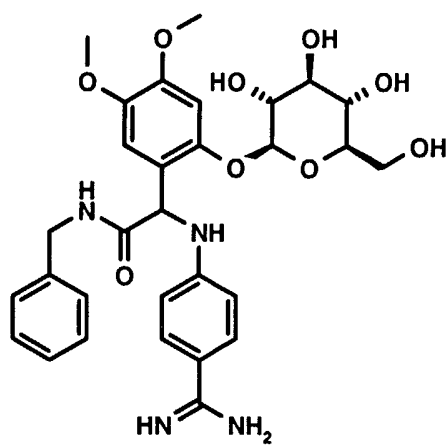
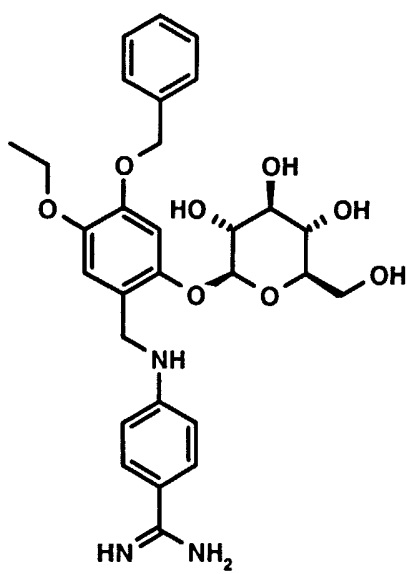
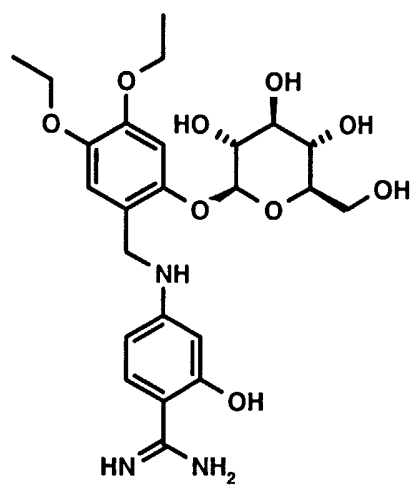
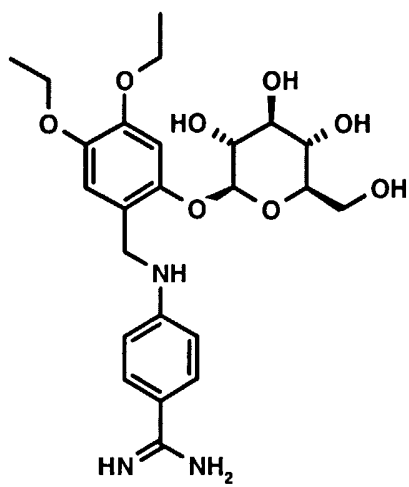
Glycosylierte Benzaldehyde können z. B. nach den in Kleine et al. Carbohydrate Research 1985, 142, 333-337 und Brewster et al. Tetrahedron Letters 1979, 5051-5054 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

5

BEISPIELE

Die glycosylierten Benzaldehyde wurden nach den in Kleine et al. Carbohydrate Research 1985, 142, 333-337
10 beschriebenen Verfahren hergestellt. Diese wurden anschliessend nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift umgesetzt (W003064440, W003064378): 1 mmol Amin und 1 mmol Aldehyd werden in 20 ml Acetonitril/Wasser (Mischungsverhältnis von 1:0 bis 1:1) 30 min bei
15 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 mmol Isonitril zugegeben und weitere 15h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, die Acetylgruppen mit 2M NH₃ in Methanol abgespalten und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. Die Identifizierung der Verbindungen erfolgte
20 mittels MS.

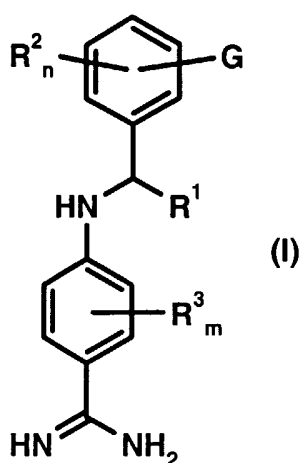




Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



wobei

10 R^1 ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

15 die Reste R^2 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

20 die Reste R^3 unabhängig voneinander Halogenatome, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Thiolgruppen, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkyl-

cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind,

G eine Glycosylgruppe ist,

5

n gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist und

m gleich 0, 1, 2, 3 oder 4 ist,

10 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R^1 ein
15 Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOR^4 oder CONR^5R^6 ist, wobei R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-,
20 Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylreste sind, oder R^5 und R^6 zusammen Teil eines gegebenenfalls substituierten Heteroaryl- oder Heterocycloalkylrings sind.

25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R^4 ein Wasserstoffatom, ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl oder ein Benzylrest ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei
30 R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel COOH oder COOEt ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1 eine Gruppe der Formel CONHR^5 ist, wobei R^5 wie in einem der vorstehenden Ansprüche definiert ist.
- 5 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei m gleich 0 ist.
- 10 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei m gleich 1 ist und R^3 eine Hydroxygruppe ist, die in ortho-Position zur Amidinogruppe an den Phenylring gebunden ist.
- 15 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei n gleich 2 ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Reste R^2 unabhängig voneinander C_1 - C_4 Alkyloxy-, C_1 - C_4 Hydroxyalkyloxy- oder Benzyloxygruppen sind.
- 20 10. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 9 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
- 25 11. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Hemmung von Faktor VIIa.
- 30 12. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung

und/oder Vorbeugung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor VIIa-Aktivität vermittelt werden.

13. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei der Gefäßchirurgie.