

(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  
26. Oktober 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2006/111285 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
**Nicht klassifiziert**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003232

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. April 2006 (08.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2005 018 690.4 22. April 2005 (22.04.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RÖHRIG, Su-  
sanne** [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE).  
**POHLMANN, Jens** [DE/CH]; Fischerweg 3, CH-4058  
Basel (CH). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am  
Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). **GERDES,  
Christoph** [DE/DE]; Christian-Hess-str. 81, 51373 Lev-  
erkusen (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz** [DE/DE];  
Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE  
AG**; Law and Patents, Patents And Licensing, 51368  
Leverkusen (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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, 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, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC,  
NL, PL, 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: IMINO-OXAZOLIDINES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: IMINO-OXAZOLIDINE UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention concerns novel imino-oxazolidines, methods for producing same, and use thereof for treating and/or preventing diseases as well as for making drugs for treating and/or preventing diseases, in particular thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Imino-oxazolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 2006/111285 A2

### Imino-oxazolidine und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Imino-oxazolidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hieran sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und dem extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin. Durch anschließende Quervernetzung der Fibrin-Monomere kommt es zur Bildung von Blutgerinnseln und damit zur Blutstillung. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Hämostase unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern. Die Inzidenz von venösen Thromboembolien (VTE) wird auf höher als 1 Fall in 1000 Personen geschätzt [R.H. White, „The epidemiology of venous thromboembolism“ *Circulation* **2003**, *107* (Suppl. 1), 14-18]. Ungefähr 1.3 bis 4.1 aus 1000 Personen bekommen einen ersten Schlaganfall [V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett, C.S.

Anderson, *Lancet Neurol.* **2003**, *2*, 43-53] und jährlich ungefähr 5 aus 1000 Personen einen Myocardinfarkt [J. Fang, M.H. Alderman, *Am. J. Med.* **2002**, *113*, 208-214].

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen [Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“].

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, „Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range“ *Chest* **2001**, *119*, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*, „Managing oral anticoagulant therapy“ *Chest* **2001**, *119*, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*, „Interactions of warfarin with drugs and food“ *Ann. Intern. Med.* **1994**, *121*, 676-683].

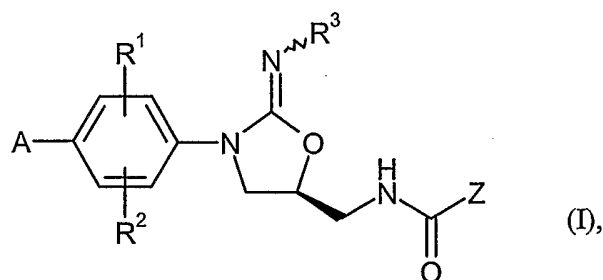
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor Xa eines der wichtigsten Targets für antikoagulatorische Wirkstoffe

- dar [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* **1999**, *93*, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* **2002**, *27*, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* **2003**, *28*, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* **2005**, *56*, 63-77].

Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind. Eine große Anzahl von direkten Faktor Xa-Inhibitoren ist bislang bekannt [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, „Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, „New antithrombotic drugs on the horizon“ *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 781-797; M.L. Qian, J.M. Smallheer, „The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* **2004**, *7*, 460-469]. Faktor Xa-Inhibitoren mit Oxazolidinon-Partialstruktur sind in WO 01/47919, WO 02/064575 und WO 03/000256 beschrieben.

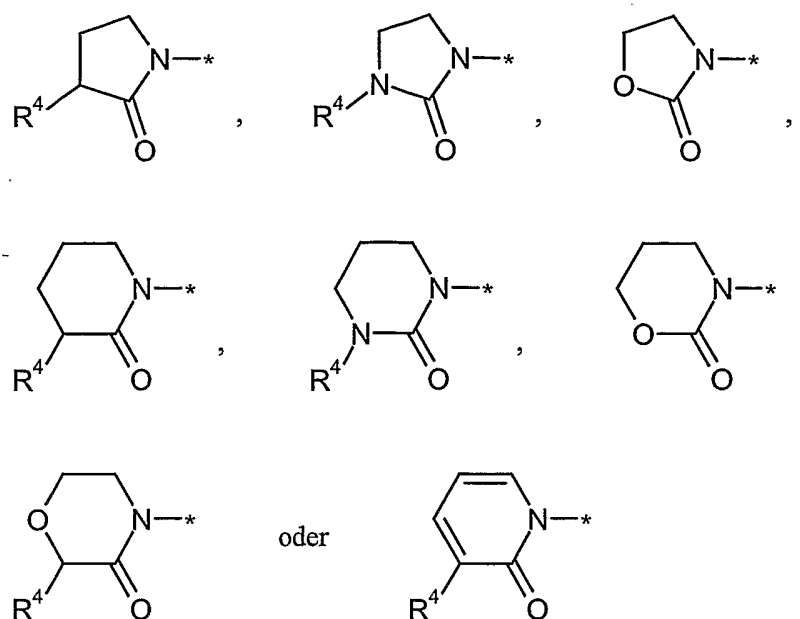
- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt in der Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

- A für eine Gruppe der Formel



steht, worin

$R^4$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino bedeutet, wobei

5

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino ihrerseits jeweils durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino oder einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus, der ein Ringglied aus der Reihe N-R<sup>5</sup> oder O enthalten kann, worin

10

$R^5$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

substituiert sein können,

und \* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

oder

15 A für eine Gruppe der Formel  $-C(=O)-NR^6R^7$  steht, worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten

oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclen bilden, der ein Ringglied aus der Reihe N-R<sup>8</sup> oder O enthält und durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

wobei alle genannten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen ihrerseits durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino substituiert sein können,

10 Z für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl steht, die jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, Ethinyl, Cyclopropyl und Amino substituiert sein können,

15 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino stehen, wobei

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino substituiert sein können,

20 und

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Cyano steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die

Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

5 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-  
15 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise  
20 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.  
25

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder  
30 inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy und tert.-Butoxy.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl] steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, iso-Butyryl und Pivaloyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl und tert.-Butoxy-carbonyl.

Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino und tert.-Butylamino.

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-

substituenten, die jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, 5 *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem Cycloalkyl-Substituenten, der 3 bis 7 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein Cycloalkylamino-Rest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino und Cycloheptylamino.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoyl-Substituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkanoylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, *n*-Butyramido und Pivaloylamido.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonyl-Substituenten, der im Alkoxyrest 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, *n*-Propoxycarbonylamino und tert.-  
20 Butoxycarbonylamino.

Ein 4- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten Heterocyclus mit 4 bis 7 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist und ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N oder O als Ringglied enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter, N-verknüpfter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der  
25 Reihe N oder O enthalten kann. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Oxazolidinyl, Imidazolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Besonders bevorzugt sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

Ein 4- bis 6-gliedriger gesättigter oder partiell ungesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen Heterocyclus mit 4 bis 6 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist, ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N oder O als Ringglied enthalten  
30 kann und gesättigt ist oder eine Doppelbindung enthält. Bevorzugt ist ein 5- oder 6-gliedriger gesättigter oder partiell ungesättigter, N-verknüpfter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N oder O enthalten kann. Beispielhaft seien genannt: Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Oxa-

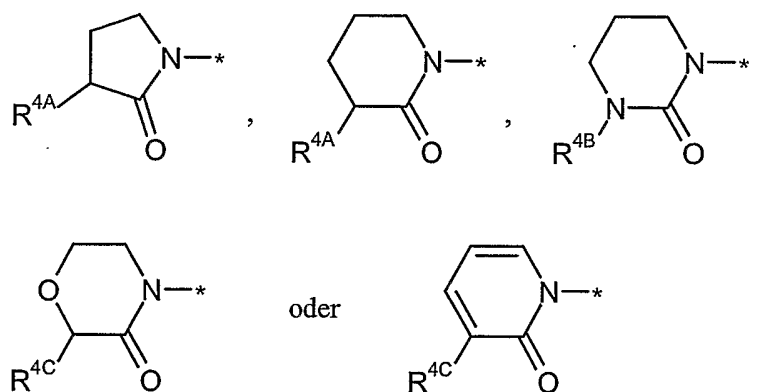
olidinyl, Imidazolidinyl, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Imidazoliny, 4-Oxazoliny, Isoxazoliny, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyridinyl und Tetrahydropyrimidinyl. Besonders bevorzugt sind Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl.

5 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für eine Gruppe der Formel



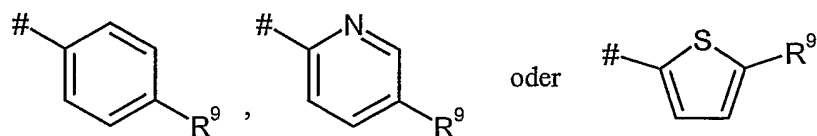
steht, worin

- 15  $R^{4A}$  Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Amino,  
 $R^{4B}$  Methyl oder Ethyl, welche jeweils durch Hydroxy, Amino, Pyrrolidino oder Cyclopropylamino substituiert sein können, oder Amino,  
 $R^{4C}$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, wobei Methyl und Ethyl jeweils durch Hydroxy, Amino, Pyrrolidino oder Cyclopropylamino substituiert sein können,

20 und

\* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeuten,

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

R<sup>9</sup> Fluor, Chlor, Methyl oder Ethinyl

5 und

# die Verknüpfungsstelle mit der Carbonylgruppe bedeutet,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Methyl,

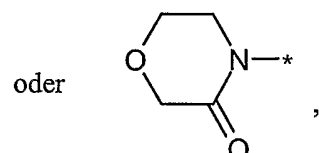
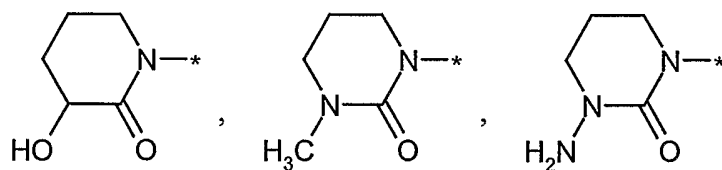
und

10 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

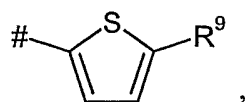
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für eine Gruppe der Formel



15 worin \* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

Z für eine Gruppe der Formel



worin

$R^9$  Fluor, Chlor oder Methyl

und

5 # die Verknüpfungsstelle mit der Carbonylgruppe bedeutet,

$R^1$  für Wasserstoff,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Methyl,

und

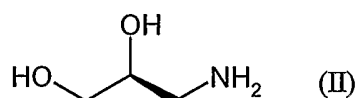
$R^3$  für Wasserstoff stehen,

10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

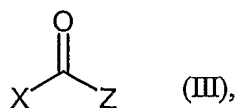
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

15 Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^3$  für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, dass man (2*S*)-3-Aminopropan-1,2-diol der Formel (II)



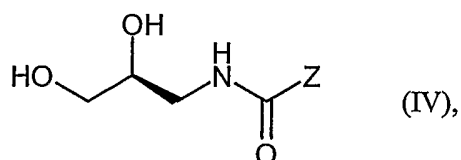
20 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist und

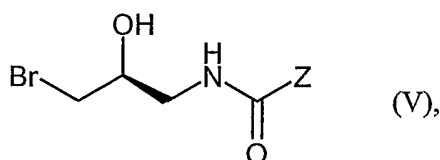
X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, bevorzugt für Chlor steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



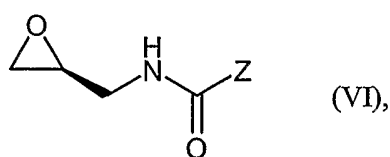
5 in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

umsetzt, anschließend mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäureanhydrid, in Verbindungen der Formel (V)



in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

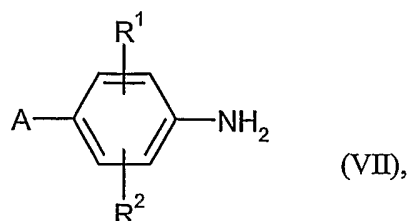
10 überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (VI)



in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

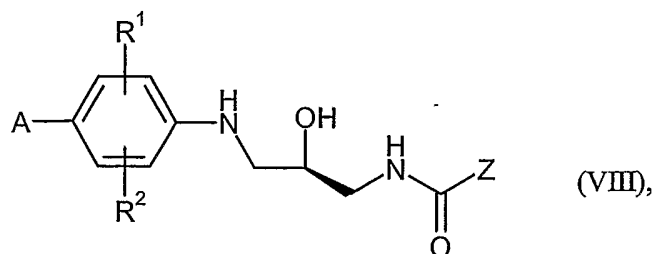
cyclisiert, nachfolgend in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer

15 Protonen- oder Lewis-Säure, mit einer Verbindung der Formel (VII)



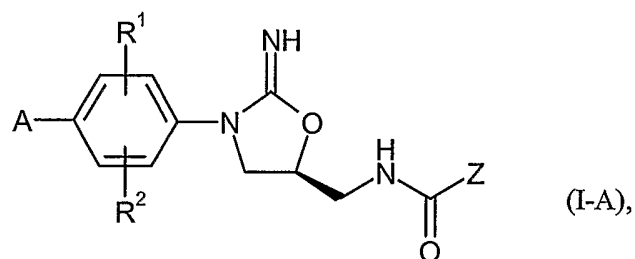
in welcher A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher A, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 5 umsetzt und diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit Bromcyan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, zu Verbindungen der Formel (I-A)



in welcher A, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

reagiert

- 10 und die Verbindungen der Formel (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> nicht für Wasserstoff steht, können ausgehend von den Verbindungen der Formel (VIII) in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. für R<sup>3</sup> = Cyano: a) R. Evers, M. Michalik, *J. Prakt. Chem.* **1991**, 333, 699-710; N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9309-9316; G. Berecz, J. Reiter, G. Argay, A. Kalman, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 319-326; b) R. Mohr, A. Buschauer, W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1988**, 321, 221-227; für R<sup>3</sup> = Alkyl: a) V.A. Vaillancourt *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1231-1248; b) F.B. Dains *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1981-1989; *J. Amer. Chem. Soc.* **1922**, 44, 2637-2643 und T. Shibanuma, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 575-576; siehe auch Syntheseschemata 2 und 3].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls auch durch weitere Umwandlungen von funktionellen Gruppen einzelner Substituenten, insbesondere den unter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  und  $R^7$  aufgeführten, ausgehend von den nach obigem Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden. Diese Umwandlungen werden nach üblichen Methoden durchgeführt und umfassen beispielsweise Reaktionen wie Alkylierung, Aminierung, Acylierung, Veresterung, Ester-  
5 spaltung, Amid-Bildung, Oxidation oder Reduktion sowie die Einführung und Entfernung temporärer Schutzgruppen.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetra-  
10 chlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril, Pyridin oder auch Wasser. Ebenso ist es  
15 möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird ein Gemisch aus Wasser, 2-Methyltetrahydrofuran und Toluol verwendet.

(2*S*)-3-Aminopropan-1,2-diol (II) kann bei diesem Verfahrensschritt als freie Base oder als Säureadditionssalz eingesetzt werden; bevorzugt wird das Hydrochlorid verwendet.

Als Base für den Verfahrensschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (IV) eignen sich übliche anorganische oder  
20 organische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkalihydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, oder organische Amine wie Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, *N,N*-Diisopropylethylamin oder Pyridin. Bevorzugt wird Natriumhydrogencarbonat verwendet.

25 Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) bzw. dessen Hydrochlorid, eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C, bevorzugt von +5°C bis +30°C.

Die Umsetzung (IV)  $\rightarrow$  (V) wird mit 1 bis 5, vorzugsweise 3 bis 5 Äquivalenten wässriger Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäureanhydrid, durchgeführt.  
30 Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von +20°C bis +100°C, bevorzugt von +50°C bis +80°C.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (V) → (VI) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Dichlormethan oder Tetrahydrofuran verwendet.

Als Base für die Cyclisierung (V) → (VI) eignen sich übliche anorganische Basen. Hierzu gehören insbesondere Alkali-hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonat wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat. Bevorzugt wird Kaliumcarbonat verwendet.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 3 bis 5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (V), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C, bevorzugt von +10°C bis +30°C.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) + (VII) → (VIII) sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, *N,N*-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt werden Dioxan, Tetrahydrofuran, Ethanol oder deren Gemische mit Wasser verwendet.

Der Verfahrensschritt (VI) + (VII) → (VIII) kann wahlweise auch unter Zusatz einer katalytischen Menge einer Protonen-Säure, wie beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewis-Säure, wie beispielsweise Ytterbium(III)trifluormethansulfonat, durchgeführt werden.

Die Umsetzung (VI) + (VII) → (VIII) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VIII) → (I-A) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungs-

mittel wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt wird Tetrahydrofuran oder Acetonitril verwendet.

Der Verfahrensschritt (VIII) → (I-A) kann vorteilhaft unter Zusatz einer starken anorganischen oder organischen Säure durchgeführt werden. Hierzu gehören insbesondere Säuren wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Trifluoressigsäure.

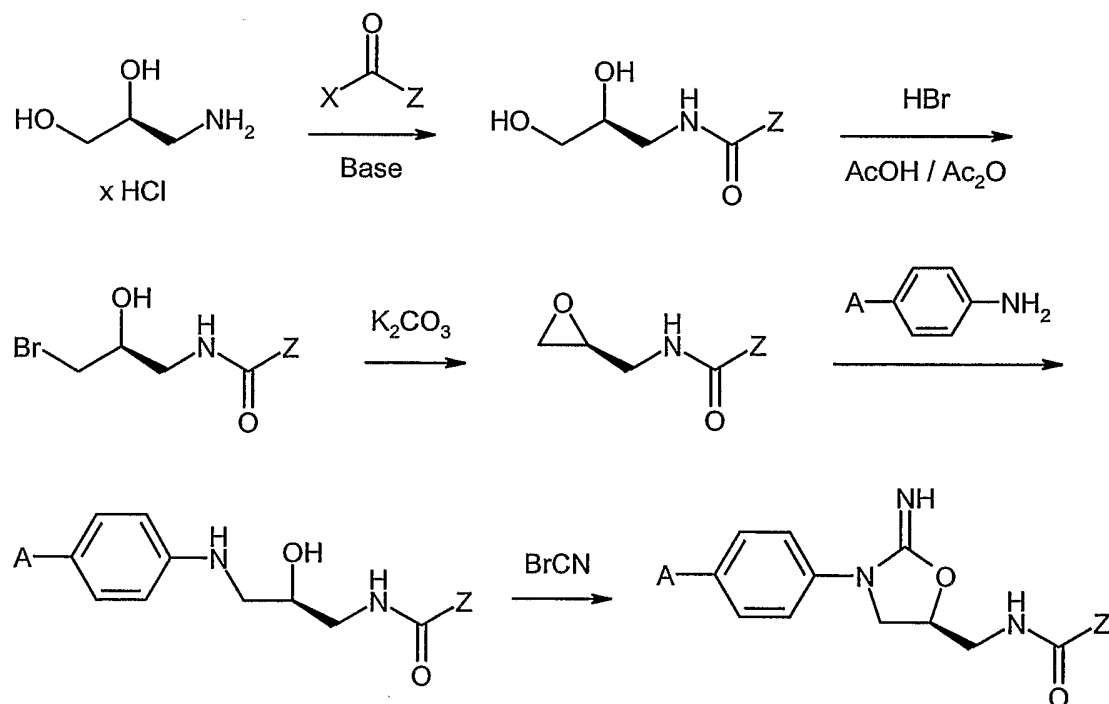
Die Umsetzung (VIII) → (I-A) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +50°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C.

Alle Verfahrensschritte können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

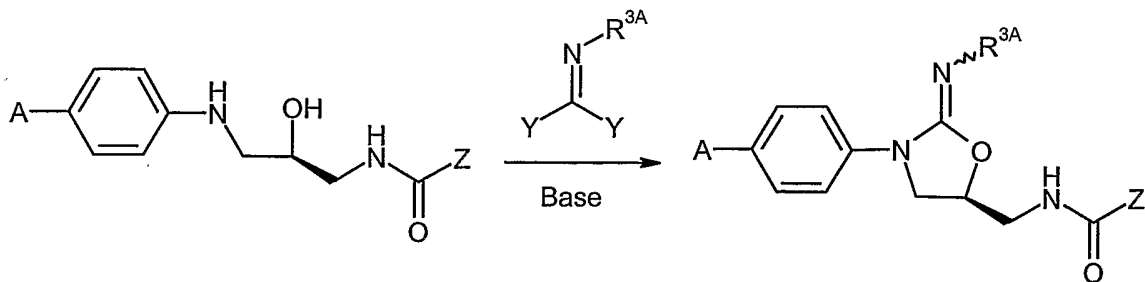
Die Verbindungen der Formeln (II), (III) und (VII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata veranschaulicht werden:

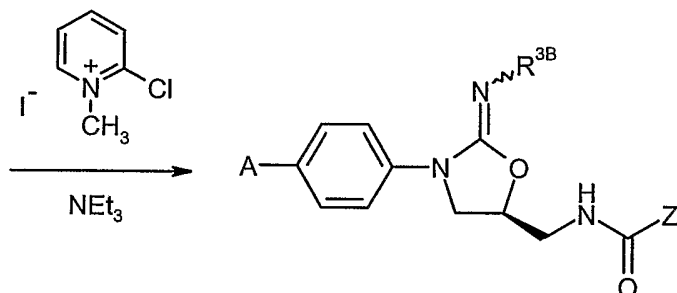
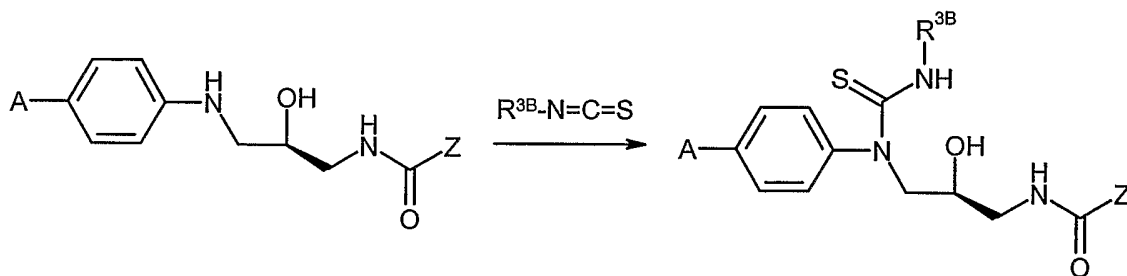
15 Schema 1



[X = Abgangsgruppe, z.B. Chlor].

Schema 2

[R<sup>3A</sup> = CN oder Alkyl; Y = Abgangsgruppe, z.B. MeS oder PhO].

Schema 3

5

[R<sup>3B</sup> = Alkyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum, insbesondere eine hohe Wirkstärke.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa, die insbesondere als Antikoagulantien wirken.

Darüber hinaus verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen über günstige physikochemische Eigenschaften, wie beispielsweise eine gute Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien, was für ihre therapeutische Anwendung von Vorteil ist.

15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhö-  
5      ST-Segment-Erhö-  
10      embolischer Hirnschlag.

Die Substanzen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner  
15      bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder  
20      Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasen-  
25      bildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur  
30      Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten,

zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor  
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder  
10 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.  
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- 20 • Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren;
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten;  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten; alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanalblocker; Substanzen, die eine  
25 Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;
- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI);
- 30 • antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile

Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt  
5 werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und  
10 natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa  
15 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber  
20 dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Abkürzungen und Akronyme:**

Ac	Acetyl
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Ph	Phenyl
RP	reverse phase (bei HPLC)
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

**LC-MS- und HPLC-Methoden:**5 **Methode 1:**

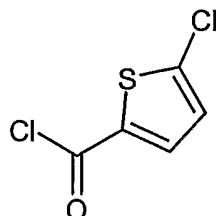
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A  $\rightarrow$  2.5 min 30% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min  $\rightarrow$  2.5 min/3.0 min/ 10 4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 2:**

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub> (70%-ig) / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B  $\rightarrow$  0.5 min 2% B  $\rightarrow$  4.5 min 90% B  $\rightarrow$  9 min 0% B  $\rightarrow$  9.2 min 2% B  $\rightarrow$  10 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; 15 Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Ausgangsverbindungen:****Beispiel 1A**

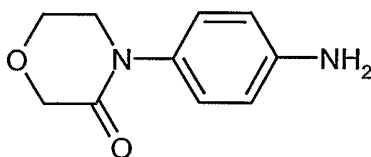
5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid



- 5 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid, siehe R. Aitken *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 1998, 331, 405-411.

**Beispiel 2A**

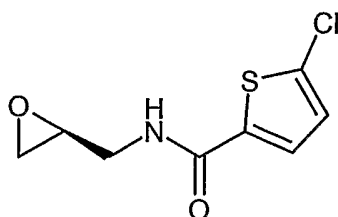
4-(4-Aminophenyl)morpholin-3-on



- 10 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt durch Umsetzung von 4-Fluornitrobenzol mit Morpholin-3-on [J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 1566-1583] und anschließende Reduktion des erhaltenen 4-(4-Nitrophenyl)morpholin-3-ons (siehe WO 01/47919, Ausgangsverbindungen I bzw. II, S. 55-57).

**Beispiel 3A**

- 15 5-Chlor-N-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid



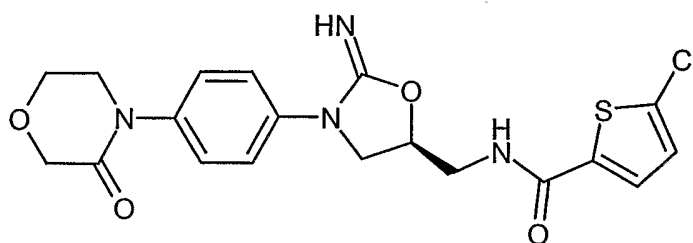
Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt wie in WO 2004/101557 (Beispiel 6A) beschrieben durch (i) Acylierung von (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol-Hydrochlorid mit 5-Chlorthiophen-2-car-

bonsäurechlorid in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat als Base, (ii) Hydroxy-Brom-Austausch mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure/Essigsäureanhydrid und (iii) Epoxidbildung in Gegenwart von Kaliumcarbonat als Base.

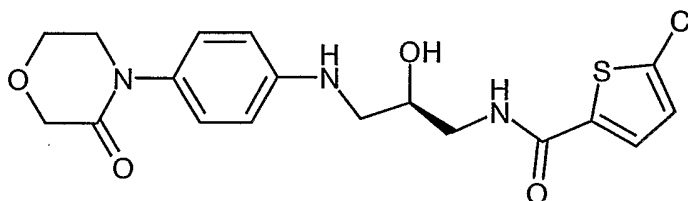
5 **Ausführungsbeispiele:**

**Beispiel 1**

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-imino-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-thiophen-2-carboxamid



10 *Stufe a*): 5-Chlor-*N*-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid



6.18 g (32 mmol) 4-(4-Aminophenyl)morpholin-3-on (Beispiel 2A) und 7.00 g (32 mmol) 5-Chlor-*N*-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid (Beispiel 3A) werden in 130 ml Ethanol/Wasser  
 15 (9:1) suspendiert und bei 75°C über Nacht gerührt (Bildung einer Lösung). Die Lösung wird im Eisbad abgekühlt, der ausgefallene weiße Niederschlag abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4.98 g der Titelverbindung. Einengen der Mutterlauge, nochmalige Zugabe von 3.5 g (16 mmol) 5-Chlor-*N*-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid in 50 ml Ethanol/Wasser (9:1), erneutes Rühren bei 75°C über Nacht und Filtration des nach  
 20 Abkühlen im Eisbad ausgefallenen Niederschlags ergibt weitere 3.44 g der Titelverbindung.

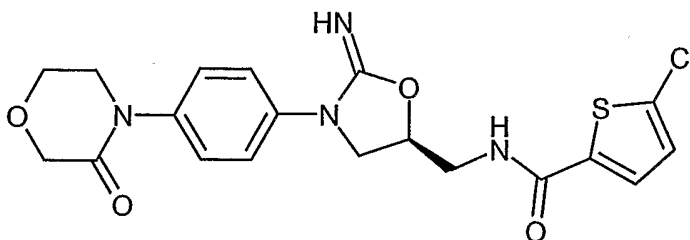
Ausbeute: 8.42 g insgesamt (62% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.46$  min;

MS (ESIpos):  $m/z = 410 [M+H]^+$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.60$  (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 5.65 (t, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.30-2.90 (m, 4H).

- 5 *Stufe b*): 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-imino-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)thiophen-2-carboxamid



- 700 mg (1.71 mmol) 5-Chlor-*N*-((2*R*)-2-hydroxy-3-([4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophenecarboxamid aus Stufe a) werden unter Argon bei Raumtemperatur 6 h lang in  
 10 13.7 ml einer 5-molaren Lösung von Bromcyan (68.3 mmol) in THF gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand (690 mg) mittels präparativer HPLC gereinigt [Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11  $\mu\text{m}$ ; Laufmittel: Acetonitril/0.2%-ige Trifluoressigsäure 35:65]. Man erhält 491 mg (89% d. Th.) der Titelverbindung als Trifluoracetat-Salz. Die freie Base wird durch  
 15 Rühren mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung in THF freigesetzt, und die Lösung wird anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 282 mg (38% d. Th.) der Titelverbindung als freie Base.

HPLC (Methode 2):  $R_t = 3.58$  min;

MS (ESIpos):  $m/z = 435 [M+H]^+$ ;

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 8.91$  (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (dd, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H).

**B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Plasmin oder Trypsin.

- 5 Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den  $IC_{50}$ -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Plasmin und Trypsin, um mindestens das 100-fache kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele B.a.1) und B.a.2).
- 10 Die vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden:

**a) Testbeschreibungen (*in vitro*)****a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung:**

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wird über die Umsetzung eines für den  
15 FXa spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen werden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt:

Die Prüfsubstanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10  
20 Minuten mit humanem FXa (0.5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [*C,C,C*-Tris(hydroxymethyl)aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovine serum albumine], pH = 8.3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wird das chromogene Substrat (150  $\mu$ mol/l Pefachrome® FXa der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wird die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanzen werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanzen verglichen und daraus die  $IC_{50}$ -  
25 Werte berechnet.

Das Ausführungsbeispiel 1 zeigt in diesem Test einen  $IC_{50}$ -Wert von 5.4 nM.

**a.2) Bestimmung der Selektivität:**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung  
30 anderer humaner Serinproteasen wie Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3.2 nmol/l) werden diese Enzyme

in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8.0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Trypsin<sup>®</sup> und Chromozym Plasmin<sup>®</sup>; Fa. Roche Diagnostics) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen werden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

Das Ausführungsbeispiel 1 zeigt in diesen Tests jeweils einen IC<sub>50</sub>-Wert von >10 µM.

### **a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung:**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird *in vitro* in Human- und Kaninchenplasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1:9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2500 g zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Hemoliance<sup>®</sup> RecombiPlastin, Fa. Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

### **b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (*in vivo*)**

#### **b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Kaninchen):**

Nüchterne Kaninchen (Stamm: Esd: NZW) werden durch intramuskuläre Gabe einer Rompun/Ketavet-Lösung narkotisiert (5 mg/kg bzw. 40 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von C.N. Berry *et al.* [*Semin. Thromb. Hemost.* 1996, 22, 233-241] beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Katheter ist in der Mitte in einen weiteren, 4 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160, Becton Dickenson), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthält, eingebunden. Der extracorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des

Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde verabreicht.

**C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:**5 **Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft

15 von 15 kN verwendet.

**Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des  
25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

**Oral applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 **Herstellung:**

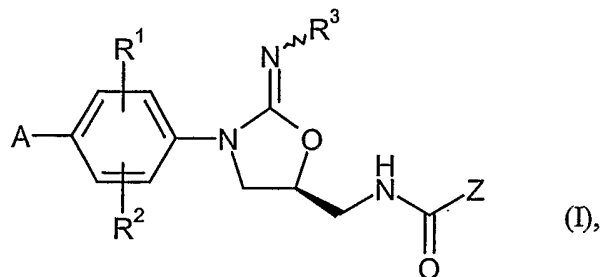
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

**i.v.-Lösung:**

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

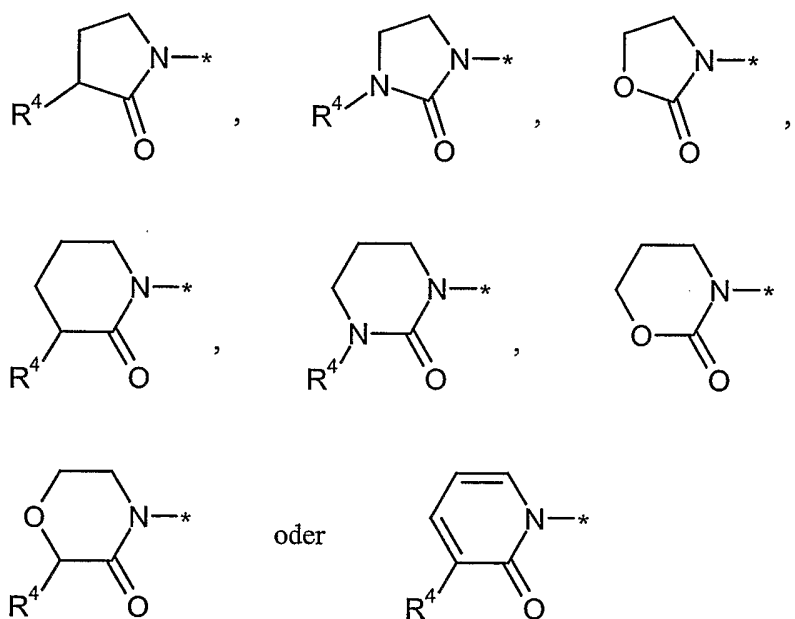
**Patentansprüche**

## 1. Verbindung der Formel (I)



in welcher

## 5 A für eine Gruppe der Formel



steht, worin

10  $R^4$  Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino bedeutet, wobei

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino ihrerseits jeweils durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino oder einen 4- bis 7-gliedrigen

gesättigten, über ein N-Atom gebundenen Heterocyclus, der ein Ringglied aus der Reihe N-R<sup>5</sup> oder O enthalten kann, worin

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

substituiert sein können,

5 und \* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

oder

A für eine Gruppe der Formel -C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht, worin

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten

10 oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Ringglied aus der Reihe N-R<sup>8</sup> oder O enthalten und durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Oxo, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino substituiert sein kann, worin

15

R<sup>8</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

wobei alle genannten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen ihrerseits durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino substituiert sein können,

20 Z für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl steht, die jeweils ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, welches seinerseits durch Hydroxy oder Amino substituiert sein kann, Ethinyl, Cyclopropyl und Amino substituiert sein können,

25 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino stehen, wobei

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ihrerseits jeweils durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkylamino substituiert sein können,

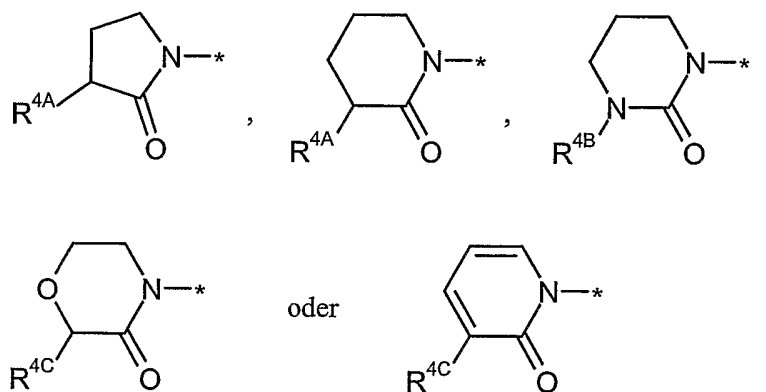
und

5 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Cyano steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

A für eine Gruppe der Formel



10 steht, worin

R<sup>4A</sup> Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Amino,

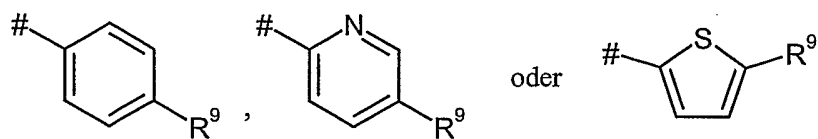
R<sup>4B</sup> Methyl oder Ethyl, welche jeweils durch Hydroxy, Amino, Pyrrolidino oder Cyclopropylamino substituiert sein können, oder Amino,

15 R<sup>4C</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, wobei Methyl und Ethyl jeweils durch Hydroxy, Amino, Pyrrolidino oder Cyclopropylamino substituiert sein können,

und

\* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeuten,

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

$R^9$  Fluor, Chlor, Methyl oder Ethinyl

und

5 # die Verknüpfungsstelle mit der Carbonylgruppe bedeutet,

$R^1$  für Wasserstoff,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Methyl,

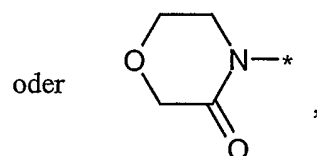
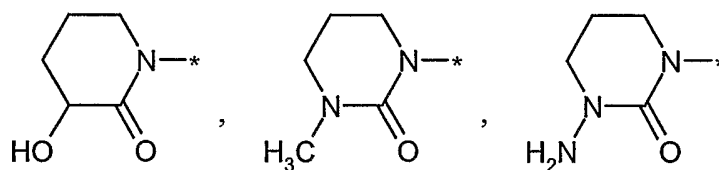
und

$R^3$  für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

10 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

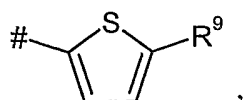
3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

A für eine Gruppe der Formel



worin \* die Verknüpfungsstelle mit dem Phenylring bedeutet,

15 Z für eine Gruppe der Formel



worin

$R^9$  Fluor, Chlor oder Methyl

und

# die Verknüpfungsstelle mit der Carbonylgruppe bedeutet,

5  $R^1$  für Wasserstoff,

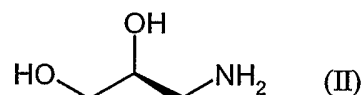
$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Methyl,

und

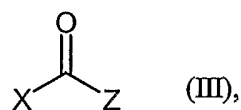
$R^3$  für Wasserstoff stehen,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

- 10 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in welcher  $R^3$  für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, dass man (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol der Formel (II)



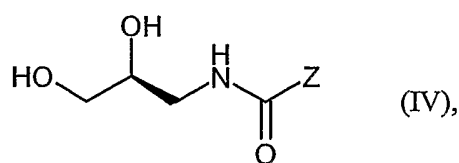
- 15 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



in welcher Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

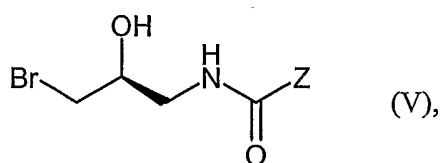
X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, bevorzugt für Chlor steht,

- 20 zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

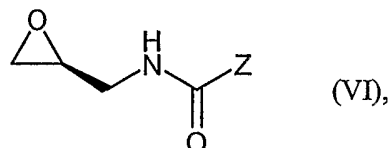
umsetzt, anschließend mit Hilfe von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäureanhydrid, in Verbindungen der Formel (V)



5

in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

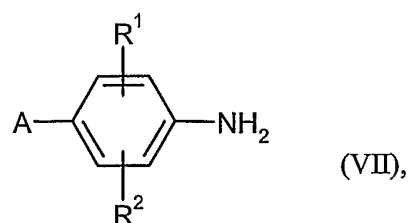
überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zu Verbindungen der Formel (VI)



10

in welcher Z die oben angegebene Bedeutung aufweist,

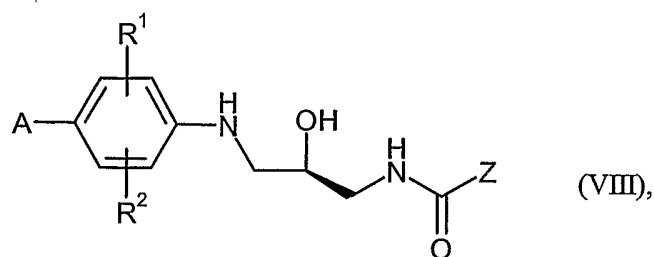
cyclisiert, nachfolgend in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonen- oder Lewis-Säure, mit einer Verbindung der Formel (VII)



in welcher A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

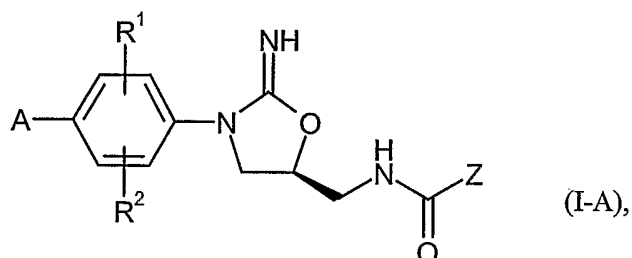
15

zu Verbindungen der Formel (VIII)



in welcher A, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt und diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit Bromcyan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, zu Verbindungen der Formel (I-A)



5

in welcher A, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

reagiert

und die Verbindungen der Formel (I-A) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

10

5. Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit einem inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

15

9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel nach Anspruch 8 oder 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 5 11. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen in Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 8 bis 10 definiert.
- 10 12. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zugegeben wird.