

(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
6. Dezember 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/137800 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 419/14 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004706

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2007 (26.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 025 317.5 31. Mai 2006 (31.05.2006) 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, Susanne**
[DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). **JESKE,**
Mario [DE/DE]; Schneebacher Weg 20, 42699 Solingen
(DE). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher
Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). **GNOTH, Mark Jean**
[DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law & 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, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, 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,
MT, 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:

— mit internationalem Recherchenbericht

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: ISOINDOLIN-1-ONE-, ISOINDOLIN-3-ONE- AND ISOINDOLIN-1,3-DIONE-DERIVATIVES AND USE
THEREOF

(54) Bezeichnung: ISOINDOLIN-1-ON-, ISOINDOLIN-3-ON- UND ISOINDOLIN-1,3-DION-DERIVATE UND IHRE VER-
WENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to novel isoindolin-1-one-, isoindolin-3-one- and isoindolin-1,3-dione-derivatives, to methods
for the production thereof, to the use thereof for treating and/or preventing diseases, and to the use thereof for producing medicaments
for treating and/or preventing diseases, in particular thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Isoindolin-1-on-, Isoindolin-3-on- und Isoindolin-1,3-dion-Derivate, Ver-
fahren 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 Er-
krankungen.



WO 2007/137800 A1

Isoindolin-1-on-, Isoindolin-3-on- und Isoindolin-1,3-dion-Derivate und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Isoindolin-1-on-, Isoindolin-3-on- und Isoindolin-1,3-dion-Derivate, 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. Hierbei 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 [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

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.

- 5 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
10 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“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5,
15 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
20 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].

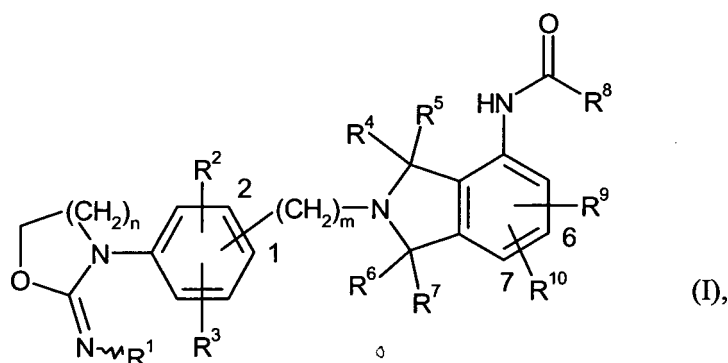
- In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor 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; A. Casimiro-Garcia *et al.*, „Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors“ *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, 15, 119-145].

- 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. Quan, J.M. Smallheer, „The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* **2004**, 7, 460-469]. Weiterhin sind nicht-peptidische, niedermolekulare Faktor Xa-Inhibitoren beispielsweise auch in WO 03/099276, WO 03/011858 und WO 03/007942 beschrieben.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer alternativer Verbindungen mit vergleichbarer oder verbesserter Wirkung und besserer Löslichkeit in wässrigen Lösungen, zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen, bei Menschen und Tieren.

- Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

und die $(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

- R^1 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_3 - C_6 -Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,
- 5 R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht,
- R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl,
- 10 R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,
- und
- R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- 15 oder
- R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- und
- R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,
- 20 oder
- R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- und
- R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,
- 25 R^8 für Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Thienyl steht,

wobei Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl substituiert sind mit einem Substituenten R^{11} und/oder einem Substituenten R^{12} oder mit zwei verschiedenen Substituenten R^{11} oder mit zwei verschiedenen Substituenten R^{12} ,

wobei

5 R^{11} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das nicht einem Stickstoffatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

R^{12} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das einem Stickstoffatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

10

und

wobei Thienyl substituiert ist mit einem Substituenten R^{13} und einem Substituenten R^{14} ,

wobei

R^{13} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das dem Schwefelatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

15

R^{14} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

R^9 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht,

20

R^{10} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

und

25 wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

oder

wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer 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.

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.

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.

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, Trifluoressigsäure, 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 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
- 5 Hydrate bevorzugt.

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

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

- Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl und Alkylaminocarbonyl steht für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4, bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und
- 15 *tert.*-Butyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und *tert.*-Butoxy.

- Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-
- 20 Propylamino, Isopropylamino, *tert.*-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N-tert.*-Butyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- 25 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und *tert.*-Butoxycarbonyl.

- Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, *tert.*-Butylaminocarbonyl,
- 30 *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-iso-Propyl-*N*-n-propylaminocarbonyl und *N-tert.*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylamino-

carbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

5 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Heterocyclyl steht für einen monocyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 7 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei
10 Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuranlyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Tetrahydropyranlyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Perhydroazepinyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl,
15 Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl.

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
20 ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

In den Formeln der Gruppe, die für R⁸ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R⁸ gebunden ist.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

und die (CH₂)_m-Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

R¹ für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, Cyclopropyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht,

5 R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

oder

10 R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

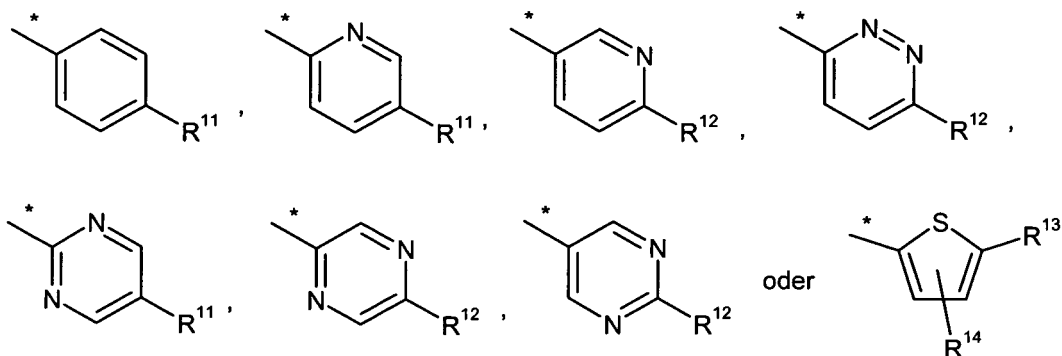
oder

15 R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

20 R^8 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R¹¹ für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

5 R¹² für Amino, Methyl, Methylamino oder Dimethylamino steht,

R¹³ für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

und

R¹⁴ für Wasserstoff steht,

10 R⁹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Methoxy, Aminocarbonyl, Methylamino-carbonyl oder Dimethylaminocarbonyl steht,

R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl oder Methoxy steht,

und

wobei R⁹ an die 6-Position und R¹⁰ an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

15 oder

wobei R⁹ an die 7-Position und R¹⁰ an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

20 m für die Zahl 1 steht,

und die (CH₂)_m-Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Methoxymethyl steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

und

5 R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

10 und

R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

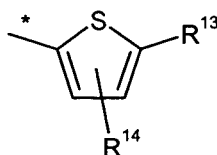
oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

15 und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^8 für eine Gruppe der Formel



20 steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^{13} für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

und

R^{14} für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

5 und

wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

oder

wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

n für die Zahl 1 steht,

m für die Zahl 1 steht,

und die $(CH_2)_m$ -Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

R^1 für Wasserstoff steht,

15 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder Methyl steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

und

20 R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

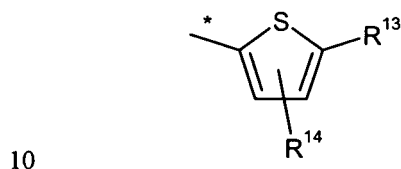
oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonyl-
5 gruppe bilden,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonyl-
gruppe bilden,

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^{13} für Chlor steht,

15 und

R^{14} für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

und

20 wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

oder

wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher n für die Zahl 1 steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher m für die Zahl 1 steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht.

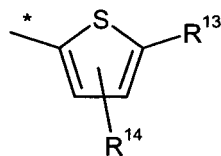
- 5 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder Methyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² und R³ für Wasserstoff stehen.

- 10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁸ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei * die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist, R¹³ für Chlor steht und R¹⁴ für Wasserstoff steht.

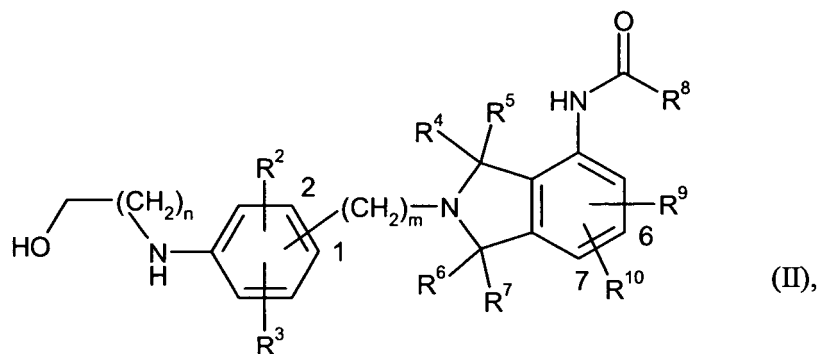
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ und R¹⁰ für Wasserstoff stehen.

- 15 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.

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

- 20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei

[A] die Verbindungen der Formel

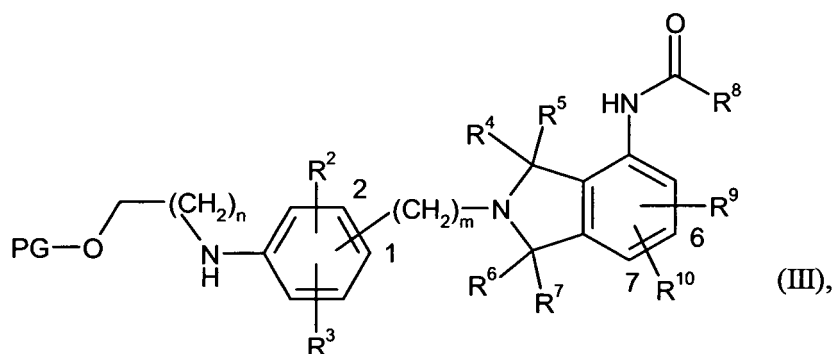


in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure mit Bromcyan zu Verbindungen der
5 Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, umgesetzt werden,

oder

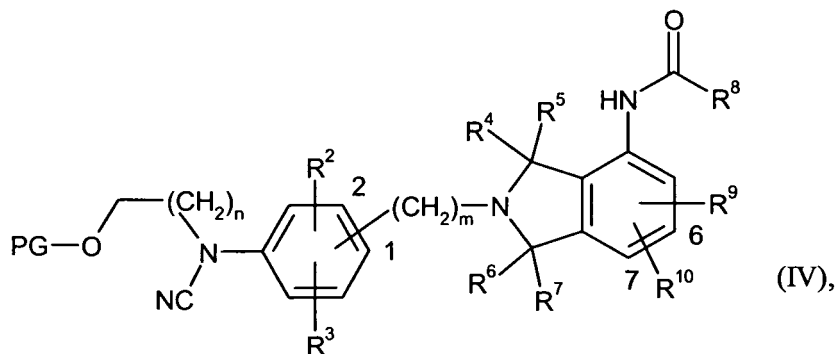
[B] die Verbindungen der Formel



in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

10 PG für eine Hydroxy-Schutzgruppe, vorzugsweise für Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl, steht,

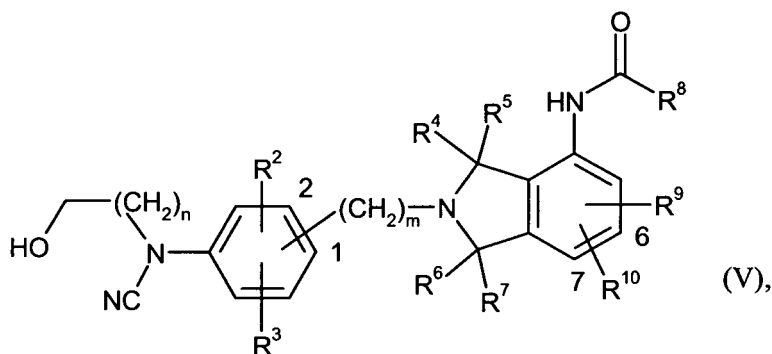
in einem dreistufigen Verfahren zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit Bromcyan, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, zu Verbindungen der Formel



in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

PG für eine Hydroxy-Schutzgruppe, vorzugsweise für Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl, steht,

- 5 und anschließend durch Abspaltung der Schutzgruppe PG zu Verbindungen der Formel



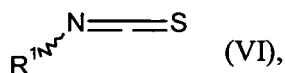
in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden und in der dritten Stufe die Verbindungen der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für

- 10 Wasserstoff steht, cyclisiert werden,

oder

[C] die Verbindungen der Formel (II) in der ersten Stufe mit Verbindungen der Formel



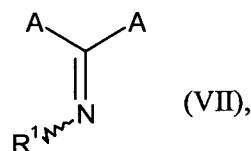
in welcher

- 15 R^1 für C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_3 - C_6 -Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

umgesetzt werden und in der zweiten Stufe cyclisiert werden,

oder

[D] die Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel



5 in welcher

R^1 für Cyano oder C_1 - C_4 -Alkyl steht, und

A für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Phenoxy oder Methylthio, steht,

umgesetzt werden,

oder

10 [E] die Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zu Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Hydroxy steht, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, können gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren zu ihren Salzen, ihren Solvaten und/oder den Solvaten ihrer Salze umgesetzt werden.

15 Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base, oder durch Lösen der Salze in einem organischen Lösungsmittel und Ausschütteln mit wässrigen Lösungen von basischen Salzen wie Natriumhydrogencarbonat.

20 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt
25 in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Acetonitril oder Gemische dieser Lösungsmittel.

Säuren sind beispielsweise starke anorganische oder organische Säuren wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Trifluor-
5 essigsäure.

Die Umsetzung der ersten Stufe nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Acetonitril oder Gemische dieser Lösungsmittel.

10 Basen sind beispielsweise anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder -hydrogencarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid.

Die Abspaltung von Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl als bevorzugt verwendete Hydroxy-Schutzgruppen (PG) in der zweiten Stufe nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in
15 Tetrahydrofuran als Lösungsmittel, vorzugsweise mit Hilfe von Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF), bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Die Umsetzung der dritten Stufe nach Verfahren [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Acetonitril oder
20 Gemische dieser Lösungsmittel.

Säuren sind beispielsweise starke anorganische oder organische Säuren wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Trifluor-
essigsäure.

Die Umsetzung der zweiten und dritten Stufe nach Verfahren [B] erfolgt besonders bevorzugt
25 unter Verwendung einer säurelabilen Hydroxy-Schutzgruppe, wie beispielsweise Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl, in Gegenwart eines Überschusses einer Säure als Eintopf-Reaktion, in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck, ohne Isolierung der Zwischenstufe der Verbindungen der Formel (V).

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Acetonitril oder
30 Gemische dieser Lösungsmittel.

Säuren sind beispielsweise starke anorganische oder organische Säuren wie Fluorwasserstoff, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder Trifluoressigsäure.

Die Umsetzung der ersten Stufe nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. A. Hetenyi *et al.*, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2175-2182; D. Douglass, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 719; F.B. Dains *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 1981-1989 oder F.B. Dains *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, 44, 2637-2643.

Die Umsetzung der zweiten Stufe nach Verfahren [C] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. T. Shibamura, M. Shiono, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1977**, 575-576.

Die Umsetzung nach Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. 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; R. Evers, M. Michalik, *J. Prakt. Chem.* **1991**, 333, 699-710; R. Mohr, A. Buschauer, W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1988**, 321, 221-227; P. J. Garratt *et al.*, *Tetrahedron* **1989**, 45, 829-834 oder V.A. Vaillancourt *et al.*, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1231-1248.

Die Umsetzung nach Verfahren [E] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Ges.* **1970**, 303, 385-390.

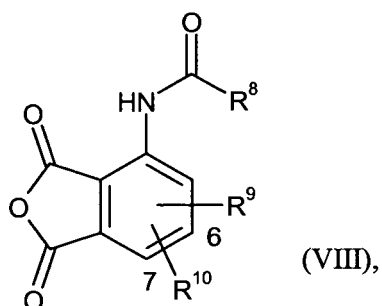
Die Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, aus den Verbindungen der Formel (II) durch Einführung der Schutzgruppe PG nach dem Fachmann bekannten Bedingungen.

Die Einführung von Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl als bevorzugt verwendete Hydroxy-Schutzgruppen (PG) erfolgt im Allgemeinen durch Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid oder *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid in Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid als Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Imidazol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

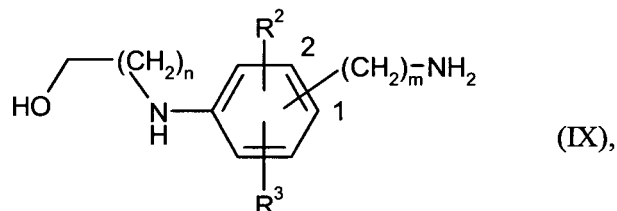
Die Verbindungen der Formel (IIa), in denen R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, und R⁶ und R⁷ zusammen mit dem

Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

5 mit Verbindungen der Formel



in welcher n , m , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base,
 10 bevorzugt in einem Temperaturbereich von 60°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

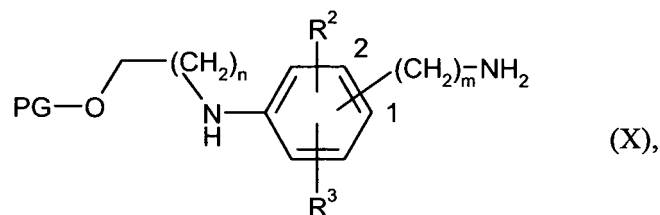
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Dioxan.

Basen sind beispielsweise Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist
 15 Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der Formeln (VIII) und (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IIIa), in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, und R^6 und R^7 zusammen mit dem

Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel



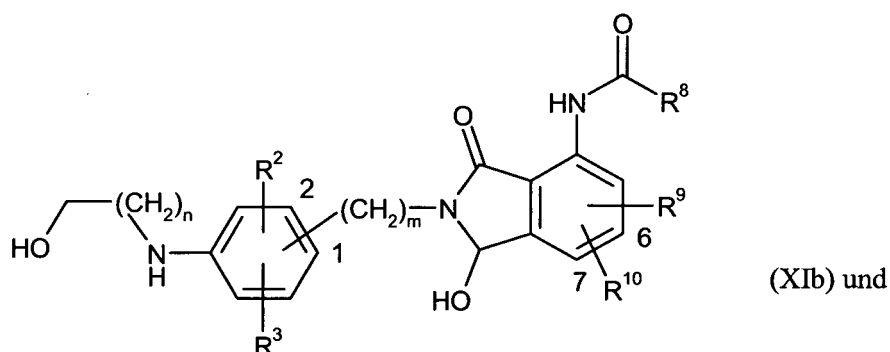
in welcher n , m , R^2 , R^3 und PG die oben angegebene Bedeutung haben,

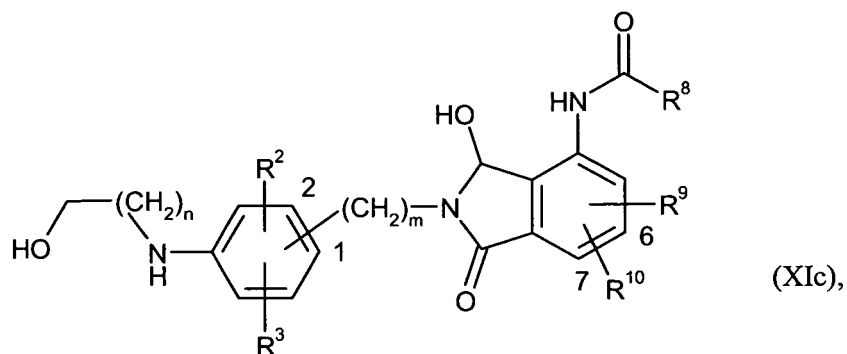
5 umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt unter denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (IX).

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

- 10 Die Verbindungen der Formel (IIb), in denen R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen und R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden, und die Verbindungen der Formel (IIc), in denen R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden und R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (IIa) in der ersten Stufe
- 15 mit einem Borhydrid zu einem Gemisch der Verbindungen der Formeln



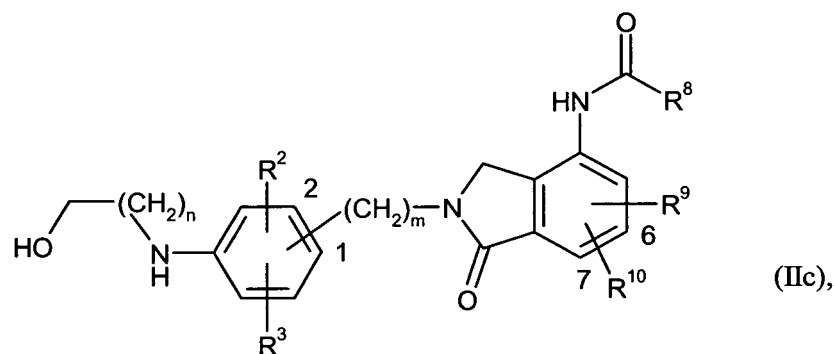
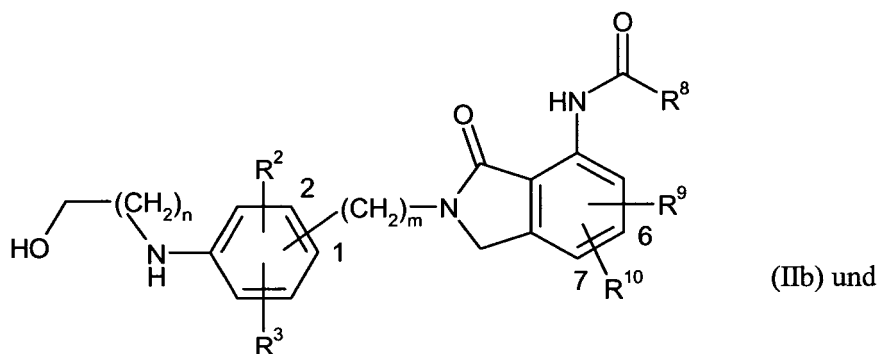


in welchen n , m , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

dieses Gemisch in der zweiten Stufe mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan zu einem Gemisch

5 der Verbindungen der Formeln



in welchen n , m , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

10 und die Isomere (IIb) und (IIc) anschließend durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden.

Die Verbindungen der Formel (IIb) kristallisieren im Allgemeinen aus der Lösung aus und die Verbindungen der Formel (IIc) bleiben in der Mutterlauge zurück.

Die Trennung der Isomere kann auch schon nach der ersten Stufe durch Kristallisation oder Chromatographie erfolgen. In der zweiten Stufe wird dann das reine Isomer eingesetzt.

Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck.

- 5 Borhydride sind beispielsweise Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid, bevorzugt ist Natriumborhydrid.

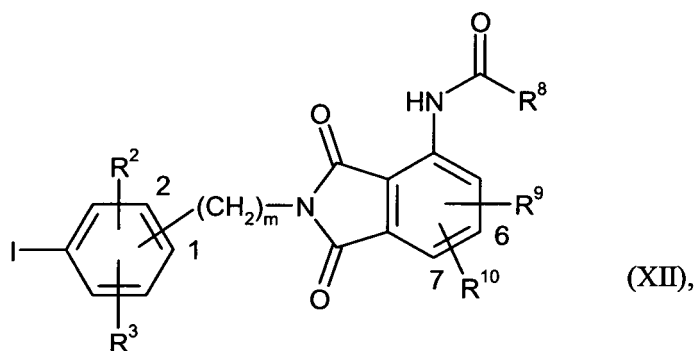
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Trichlormethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Gemische dieser Lösungsmittel, bevorzugt ist ein

- 10 Gemisch aus Methanol und Methylenchlorid.

Die Umsetzung der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 50°C bei Normaldruck.

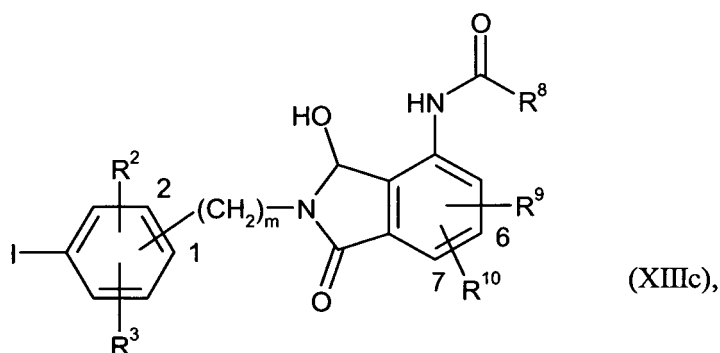
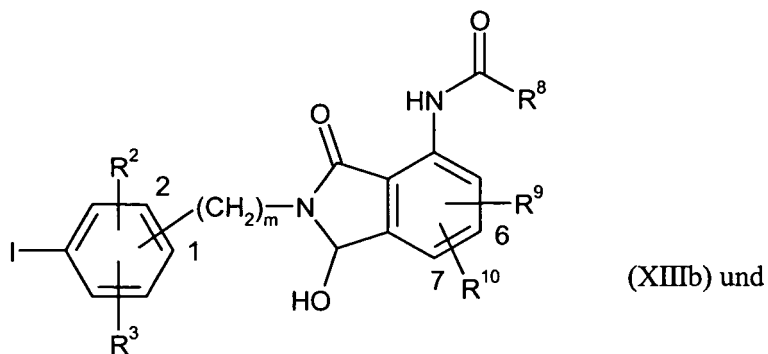
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Trichlormethan, bevorzugt ist Methylenchlorid.

- 15 In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formeln (IIb) und (IIc) hergestellt werden, indem in der ersten Stufe Verbindungen der Formel



in welcher m , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

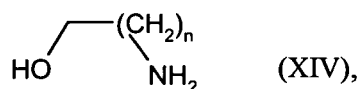
mit einem Borhydrid zu einem Gemisch der Verbindungen der Formeln



in welchen m , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

- 5 die Isomere (XIIIb) und (XIIIc) durch Kristallisation oder Chromatographie getrennt werden, und anschließend jedes Isomer einzeln in der zweiten Stufe mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan und in der dritten Stufe mit Verbindungen der Formel



in welcher n die oben angegebene Bedeutung hat,

- 10 umgesetzt werden.

Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt unter denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (IIa) zu Verbindungen der Formeln (XIb) und (XIc).

Die Umsetzung der zweiten Stufe erfolgt unter denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (XIb) und (XIc) zu Verbindungen der Formeln (IIb)

- 15 und (IIc).

Die Umsetzung der dritten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln unter Zugabe eines Kupfer(I)-Salzes, einer Base und eines Diol-Liganden, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 60°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie iso-Propanol oder n-Butanol.

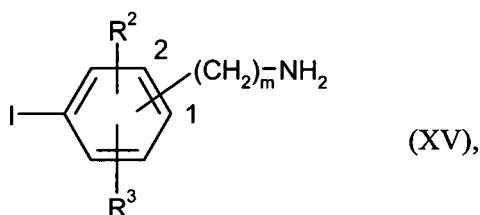
- 5 Kupfer(I)-Salze sind beispielsweise Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-bromid, Kupfer(I)-chlorid oder Kupfer(I)-acetat, bevorzugt ist Kupfer(I)-iodid oder Kupfer(I)-acetat.

Basen sind beispielsweise Kaliumphosphat oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt ist Kaliumphosphat.

Diol-Liganden sind beispielsweise 1,2-Diole wie Ethylenglycol.

- Die Verbindungen der Formel (XIV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus
10 den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel



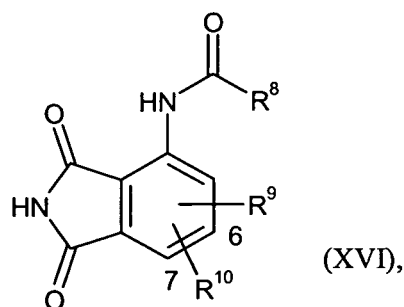
in welcher m , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 15 umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt unter denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (IX).

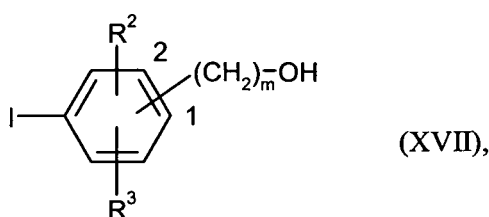
Die Verbindungen der Formel (XV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

- 20 In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (XII) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher R^8 , R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5 in welcher m , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

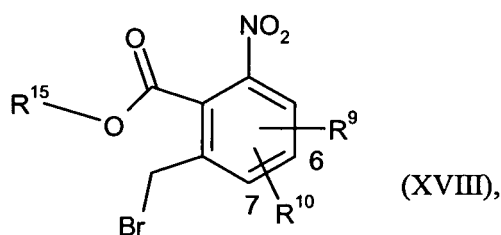
unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und
10 Dichlormethan, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formeln (XVI) und (XVII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (IIb) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



15

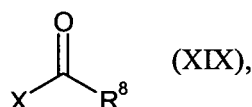
in welcher R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R¹⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

in der ersten Stufe mit Verbindungen der Formel (XV) umgesetzt werden,

in der zweiten Stufe die Nitrogruppe reduziert wird und

in der dritten Stufe mit Verbindungen der Formel



in welcher R⁸ die oben angegebene Bedeutung hat, und

X für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt unter denselben Reaktionsbedingungen wie die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) mit Verbindungen der Formel (IX).

Die Reduktion der Nitrogruppe in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen mit einem Reduktionsmitteln in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluß der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff oder Zinndichlorid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert.*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid.

Falls in der dritten Stufe X für Halogen steht, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Pyridin, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt ist Pyridin oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylmorpholin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

- 5 Falls in der dritten Stufe X für Hydroxy steht, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder
10 Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

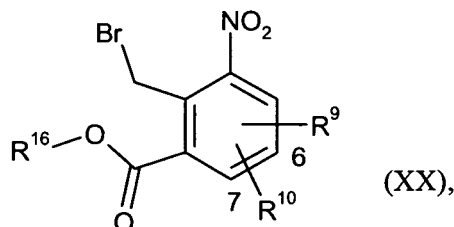
Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder
15 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert.*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-*oxy*-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder
20 *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder *N*-Hydrosuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

- 25 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU oder mit EDC in Gegenwart von HOBt durchgeführt.

- 30 Die Verbindungen der Formeln (XVIII) und (XIX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (IIc) hergestellt werden, wie im alternativen Verfahren für Verbindungen der Formel (IIb) beschrieben. Ausgangsverbindungen sind Verbindungen der Formel



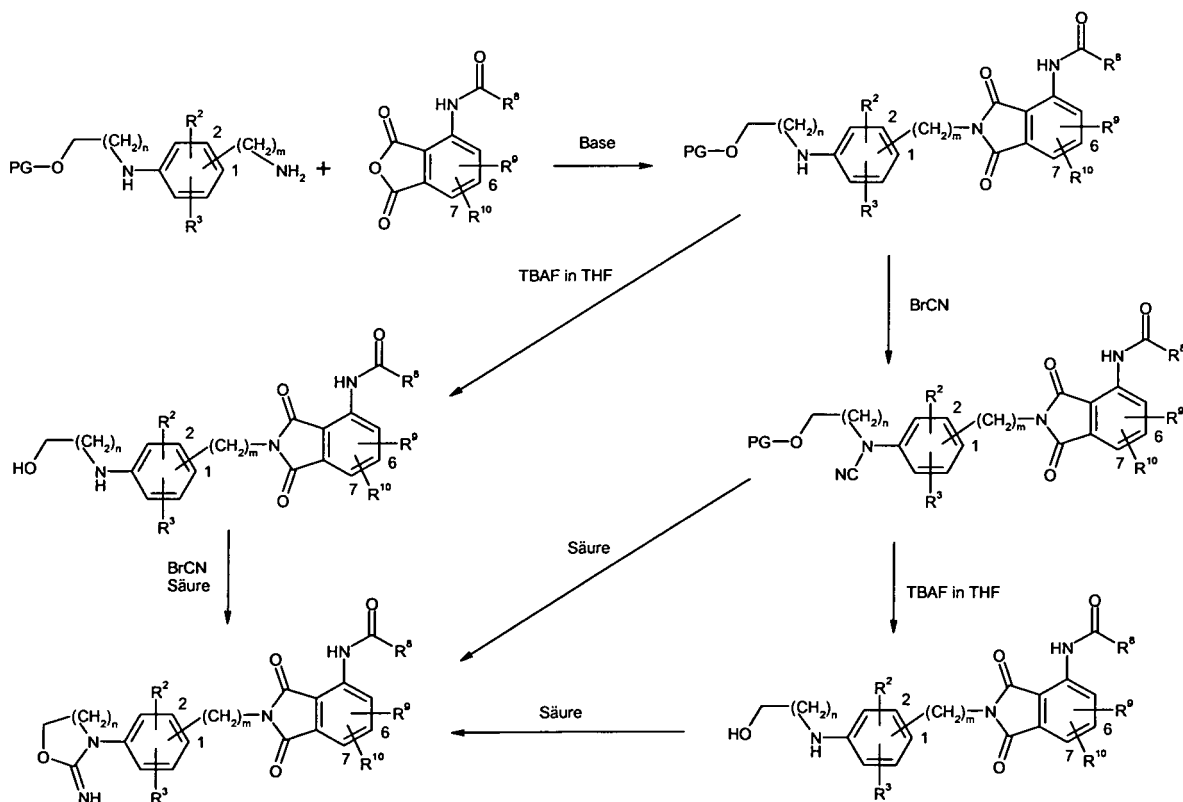
5 in welcher R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, und

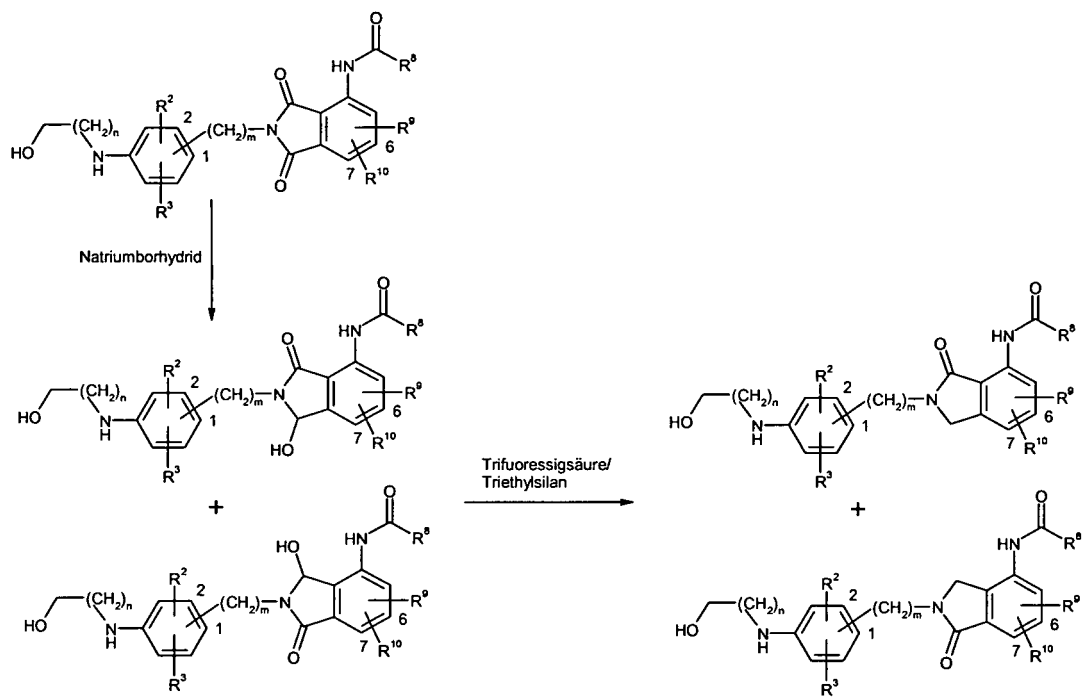
R^{16} für Methyl oder Ethyl steht.

Die Verbindungen der Formel (XX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

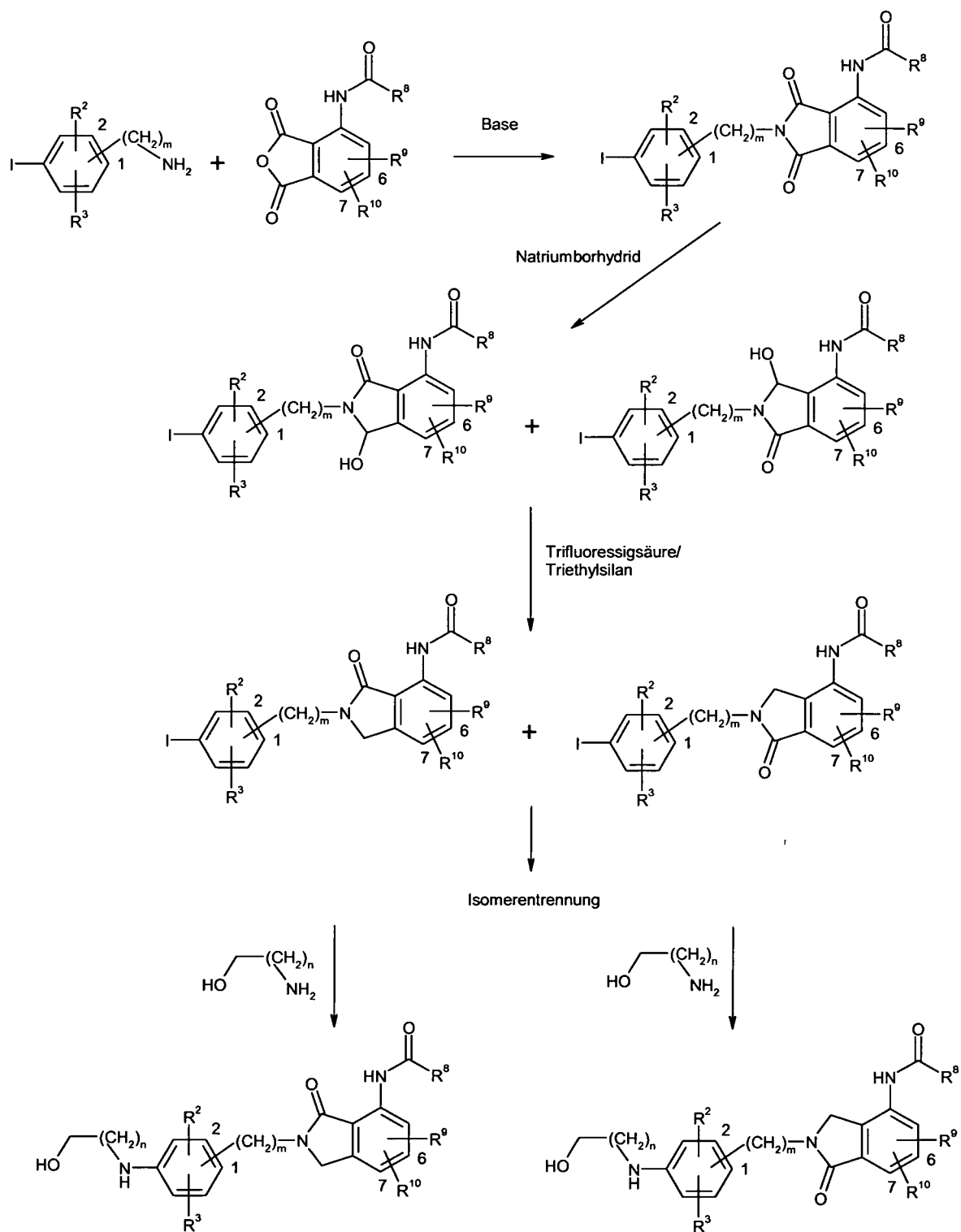
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheseschemata veranschaulicht werden:

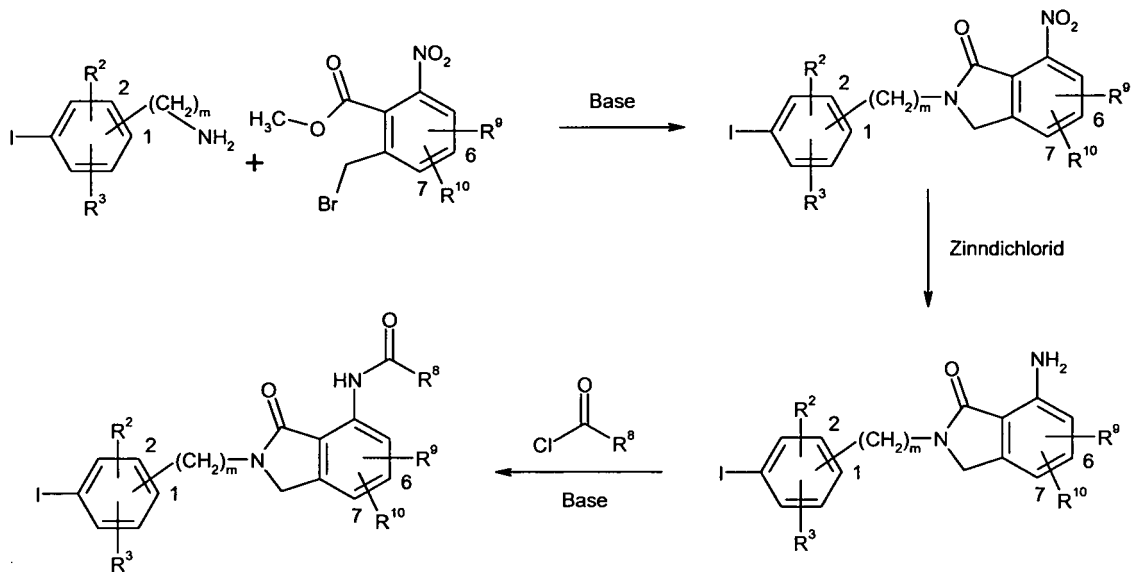
Schema 1



Schema 2

Schema 3



Schema 4

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 5 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.

- 10 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.

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.

- 15 Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und
- 20 Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer 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 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.

- 10 Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder 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-
- 15 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.
- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur 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.
- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von

30 Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder 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.

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:

- 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; β -Adrenozeptor-Antagonisten; alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanal-Blocker; Substanzen, die eine 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-Inhibitoren);
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);
- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten);
- sowie Antiarrhythmika.

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.

- 5 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
10 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 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole
15 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
20 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
25 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 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 Natriumdodecyl-
30

sulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 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.
- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber 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
- 15 muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

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,
- 20 Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen**

DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d	Tag(e)
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS- und HPLC-Methoden

- 5 Methode 1: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ 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, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 10 Methode 2: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ 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 → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ 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 → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ 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 → 2.5 min 30% A → 3.0 min 5% A → 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 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 100% A → 0.2 min 100% A → 2.9 min 30% A → 3.1 min 10% A → 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 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 10% B → 3.0 min 95% B → 4.0 min 95% B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3.00 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 → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3.00 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 → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 9: Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%-ig) / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 0% B → 9.2 min 2% B → 10 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

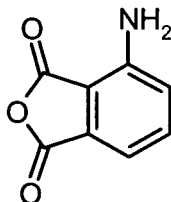
- 5 Methode 10: Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%-ig) / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 15 min 90% B → 15.2 min 2% B → 16 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 10 Methode 11: Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%-ig) / 1 l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 6.5 min 90% B → 6.7 min 2% B → 7.5 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

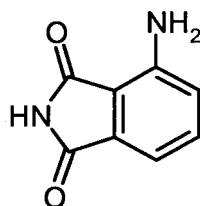
- 15 Methode 12: Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil C18 60*2; Eluent A: 0.01 M Phosphorsäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0 min 90% A → 0.5 min 90% A, → 4.5 min 10% A, → 6.5 min 10% A; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

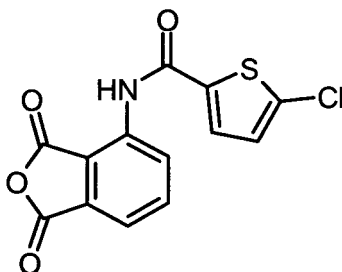
4-Amino-2-benzofuran-1,3-dion



- 5 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog einem literaturbekannten Verfahren [E.L. Eliel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5092-5094].

Beispiel 2A4-Amino-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

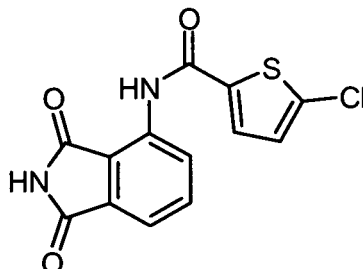
- 10 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog einem literaturbekannten Verfahren [H.D.K. Drew, F.H. Pearman, *J. Chem. Soc.* **1937**, 26-33].

Beispiel 3A5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)thiophen-2-carboxamid

- 15 Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog dem in WO 03/007942 beschriebenen Verfahren (Beispiel 1).

Beispiel 4A

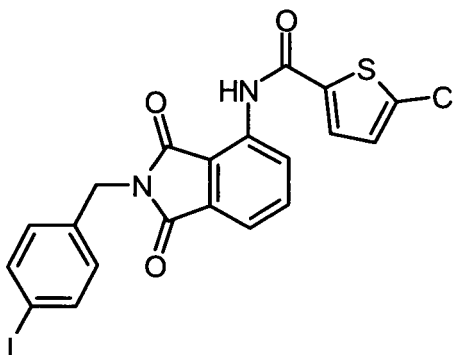
5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog dem in WO 03/011858 beschriebenen
5 Verfahren (Beispiel 1).

Beispiel 5A

5-Chlor-*N*-[2-(4-iodbenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



Eine Suspension aus 2.1 g (6.9 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Beispiel 4A) in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit
10 einer Lösung aus 2.1 g (9.0 mmol, 1.3 eq.) (4-Iodphenyl)methanol in 10 ml Tetrahydrofuran und mit einer Lösung aus 2.3 g (9.0 mmol, 1.3 eq.) Triphenylphosphin in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionssuspension wird auf 0°C gekühlt, mit einer Lösung aus 1.4 ml (9.0 mmol, 1.3 eq.) Azodicarbonsäurediethylester in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt (wobei die Suspension in
15 eine Lösung übergeht) und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan/Wasser verrührt.

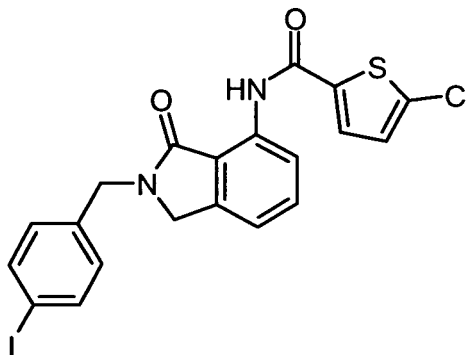
Ausbeute: 2.5 g (70% Reinheit, 49% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.22$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

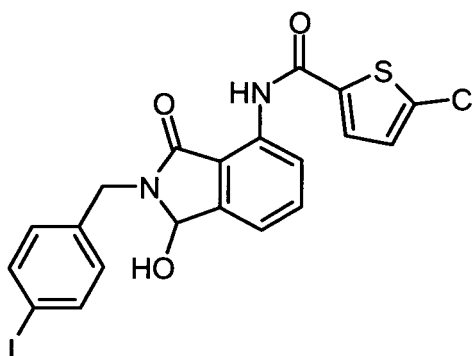
Beispiel 6A

5-Chlor-*N*-[2-(4-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid

Stufe a:

5-Chlor-*N*-[1-hydroxy-2-(4-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid

5



- Eine Lösung aus 2.3 g (70% Reinheit, 3.0 mmol) 5-Chlor-*N*-[2-(4-iodbenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid (Beispiel 5A) in einem Gemisch aus 6 ml Methanol und 60 ml Dichlormethan wird unter Argon bei 0°C mit 247 mg (6.5 mmol, 2.2 eq.)
- 10 Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei RT gerührt und mit Salzsäure (1 N) auf pH 5 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

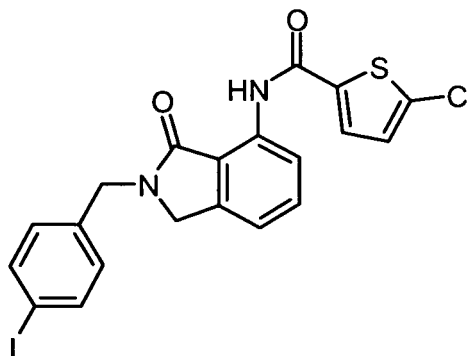
Ausbeute: 1.5 g (88% Reinheit, 57% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.93$ min;

- 15 MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$.

Stufe b:

5-Chlor-*N*-[2-(4-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



- Eine Suspension aus 1.5 g (88% Reinheit, 2.6 mmol) 5-Chlor-*N*-[1-hydroxy-2-(4-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid in 20 ml Dichlormethan wird unter Argon bei RT tropfenweise mit 2.7 ml (35.0 mmol, 13 eq.) Trifluoressigsäure und 0.93 ml (5.8 mmol, 2.2 eq.) Triethylsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1.4 g (95% d. Th.)

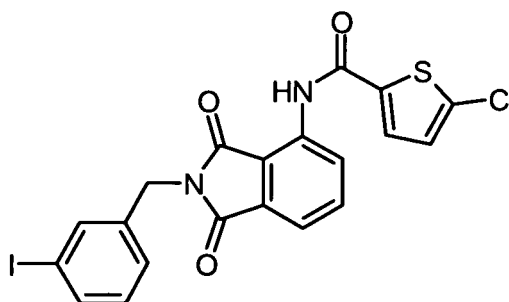
- 10 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.32$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.27$ (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.43 (s, 2H).

Beispiel 7A

- 15 5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 3.6 g (11.8 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 2.7 g (11.8 mmol, 1 eq.) 1-(3-Iodphenyl)methanamin in 50 ml Dioxan wird bei RT mit 10.3 ml (59.0 mmol, 5 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Das

Reaktionsgemisch wird für 9 h unter Rückfluss gerührt und im Eisbad abgekühlt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrührt und der Niederschlag filtriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 3.9 g (62% d. Th.)

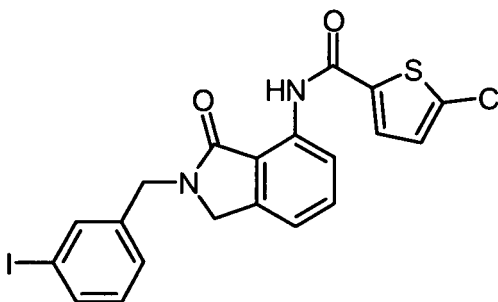
LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.36$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 523$ $[M+H]^+$;

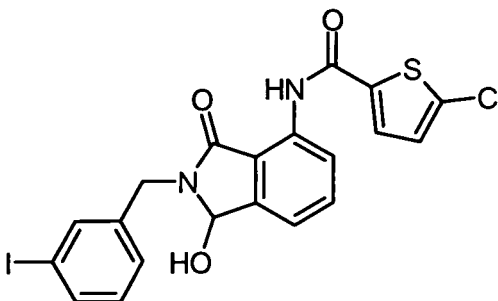
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.40$ (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (2xd, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.73 (s, 2H).

10 **Beispiel 8A**

5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



Stufe a): 5-Chlor-*N*-[1-hydroxy-2-(3-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



15

Eine Lösung aus 3.7 g (7.0 mmol) 5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid (Beispiel 7A) in einem Gemisch aus 8 ml Methanol und 80 ml Dichlormethan wird unter Argon bei 0°C mit 398 mg (10.5 mmol, 1.5 eq.) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT gerührt und mit Salzsäure (1 N) auf pH 5

eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

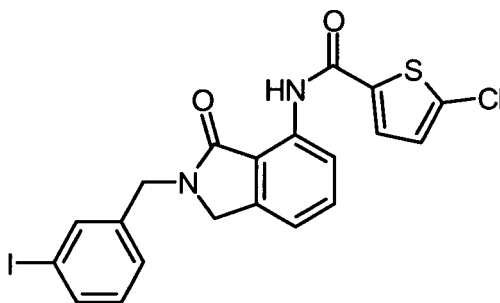
Ausbeute: 2.3 g (61% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.10$ min;

5 MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.00$ (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.43 (d, 1H).

Stufe b): 5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



10

Eine Suspension aus 2.3 g (4.3 mmol) 5-Chlor-*N*-[1-hydroxy-2-(3-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid in 30 ml Dichlormethan wird unter Argon bei RT tropfenweise mit 4.0 ml (51.5 mmol, 12 eq.) Trifluoressigsäure und 1.4 ml (8.6 mmol, 2 eq.) Triethylsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 h bei RT gerührt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

15

Ausbeute: 1.5 g (97% d. Th.)

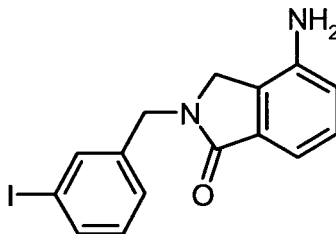
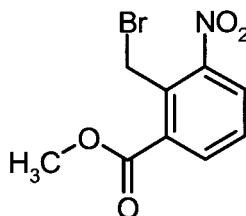
20 LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.33$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.23$ (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.46 (s, 2H).

Beispiel 9A

4-Amino-2-(3-iodbenzyl)isoindolin-1-on

Stufe a): 2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester

5

Eine Lösung aus 21 g (109 mmol) 2-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester in 300 ml Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rückfluss gerührt, mit 23 g (130 mmol, 1.2 eq.) *N*-Bromsuccinimid und 1.8 g (11 mmol, 0.1 eq.) 2,2'-Azobis-2-methylpropanitril versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung mit

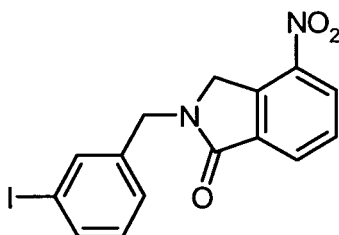
10 Dichlormethan verdünnt, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 31 g (quantitativ)

HPLC (Methode 12): $R_t = 4.33$ min;MS (ESIpos): $m/z = 273$ $[M+H]^+$;

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.16$ (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

Stufe b): 2-(3-Iodbenzyl)-4-nitroisindolin-1-on



Eine Lösung aus 2.3 g (8.2 mmol) 2-(Brommethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester und 1.9 g (8.2 mmol, 1 eq.) 1-(3-Iodphenyl)methanamin in 40 ml Methanol wird bei RT mit 1.3 ml (9.1 mmol, 1.1 eq.) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Cyclohexan 2:1 → Dichlormethan) isoliert.

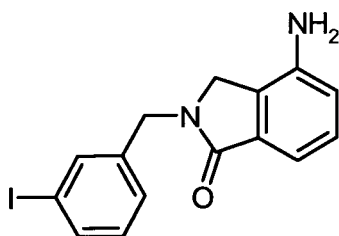
Ausbeute: 2.8 g (87% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.29$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 395$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.43$ (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.77 (s, 2H).

Stufe c): 4-Amino-2-(3-iodbenzyl)isindolin-1-on



Eine Suspension aus 2.6 g (6.5 mmol) 2-(3-Iodbenzyl)-4-nitroisindolin-1-on in 65 ml Ethanol wird bei RT mit 7.4 g (32.7 mmol, 5 eq.) Zinn(II)chlorid-dihydrat versetzt und 2.5 h bei 75°C Ölbadtemperatur gerührt (Bildung einer Lösung). Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-

Lösung auf pH 8 eingestellt, über Celite filtriert und der Filterkuchen mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

5 Ausbeute: 2.0 g (93% d. Th.)

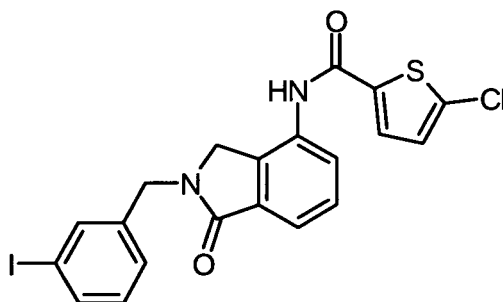
LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.05$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.70\text{--}7.62$ (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.22–7.15 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.11 (s, 2H).

10 **Beispiel 10A**

5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid



15 Eine Lösung aus 130 mg (0.80 mmol) 5-Chlorthiophencarbonsäure in 4 ml Dimethylformamid wird bei RT mit 335 mg (0.88 mmol, 1.1 eq.) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluoro-phosphat (HATU) und 0.28 ml (1.6 mmol, 2 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt, 30 min gerührt, mit 291 mg (0.80 mmol) 4-Amino-2-(3-iodbenzyl)isoindolin-1-on (Beispiel 9A) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

Ausbeute: 270 mg (66% d. Th.)

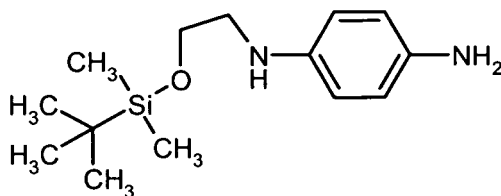
20 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.64$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 509$ $[M+H]^+$;

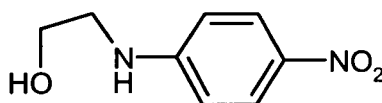
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.39$ (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70–7.64 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

Beispiel 11A

N-(2-{{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)phenylen-1,4-diamin



Stufe a): 2-[(4-Nitrophenyl)amino]ethanol



5

Eine Lösung aus 101 g (716 mmol) 4-Fluornitrophenol in 500 ml Ethanol wird bei RT mit 130 ml (2.15 mol, 3 eq.) 2-Aminoethanol und 274 ml (1.57 mol, 2.2 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 50°C über Nacht gerührt, anschließend mit weiteren 86 ml (1.43 mol, 2.0 eq.) 2-Aminoethanol und 249 ml (1.43 mol, 2.0 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und erneut 12 h bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit 600 ml Wasser verrührt. Der entstandene Niederschlag wird filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

10

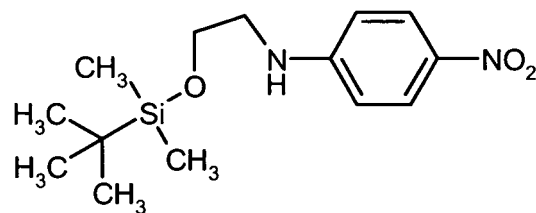
Ausbeute: 127 g (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.32$ min;

15 MS (ESIpos): $m/z = 183$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.99$ (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 4.82 (t, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 2H).

Stufe b): *N*-(2-{{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-nitroanilin



- Eine Lösung aus 30.8 g (169 mmol) 2-[(4-Nitrophenyl)amino]ethanol in 300 ml DMF wird bei RT mit 30.6 g (203 mmol, 1.2 eq.) *tert.*-Butyldimethylchlorsilan und 17.3 g (254 mmol, 1.5 eq.) Imidazol versetzt und 2.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser gelöst. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

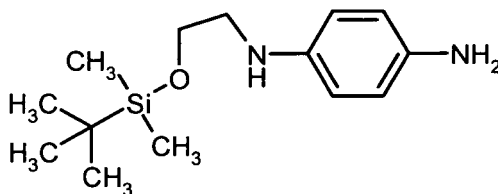
- 10 Ausbeute: 49.7 g (quantitativ)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.09$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 297$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.98$ (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.35-3.24 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

- 15 Stufe c): *N*-(2-{{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)phenylen-1,4-diamin



- Eine Lösung aus 59.5 g (201 mmol) *N*-(2-{{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-nitroanilin in 500 ml Ethanol wird unter Argon mit 4 g Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei RT und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über eine Filterschicht abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 53 g (quantitativ)

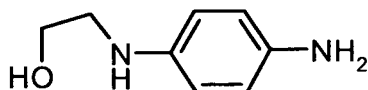
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.83$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 267 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6.42\text{-}6.30$ (m, 4H), 4.48 (t, 1H), 4.21 (br. s, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Beispiel 12A

5 2-[(4-Aminophenyl)amino]ethanol



Eine Lösung aus 2.0 g (11 mmol) 2-[(4-Nitrophenyl)amino]ethanol (Beispiel 11A, Stufe a)) in 30 ml Ethanol wird unter Argon mit 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei RT und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird über eine
10 Filterschicht abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1.7 g (97% d. Th.)

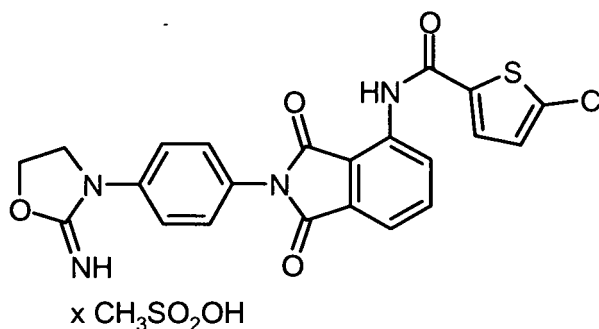
LC-MS (Methode 5): $R_t = 0.47$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 153 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 6.45\text{-}6.31$ (m, 4H), 4.59 (t, 1H), 4.50 (br. s, 1H), 4.21 (br. s,
15 2H), 3.52 (q, 2H), 2.97 (t, 2H).

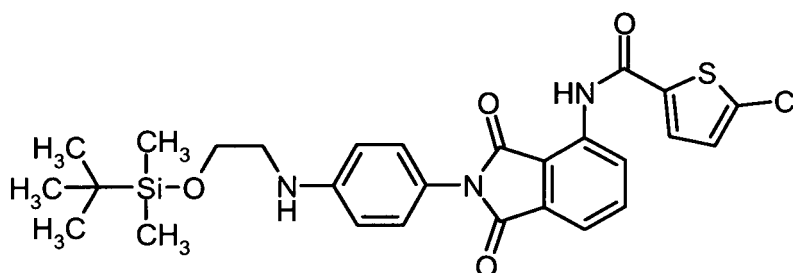
AusführungsbeispieleBeispiel 1

5-Chlor-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



5

Stufe a): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



10 Eine Lösung aus 1.00 g (3.25 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 0.87 g (3.25 mmol, 1 eq.) *N*-(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)phenylen-1,4-diamin (Beispiel 11A) in 14 ml Dioxan wird bei RT mit 2.8 ml (16.2 mmol, 5 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluss gerührt und anschließend im Eisbad gekühlt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

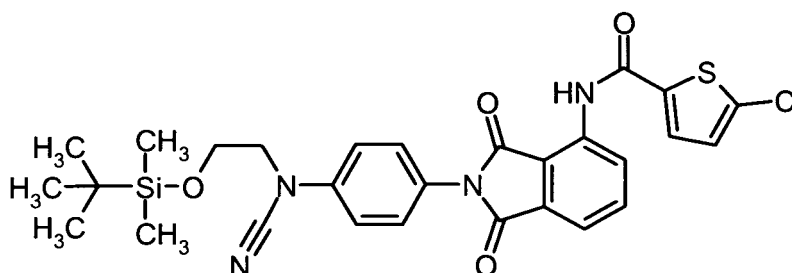
15 Ausbeute: 0.81 g (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.59$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 556$ [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 5.85 (t, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.19 (q, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

Stufe b): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 164 mg (0.30 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 6 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit 74 mg (0.89 mmol, 3 eq.) Natriumhydrogencarbonat und insgesamt 0.20 ml Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 0.60 mmol, 2 eq.) versetzt und 6 d bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird durch Verrühren des Rohproduktes in Diethylether isoliert.

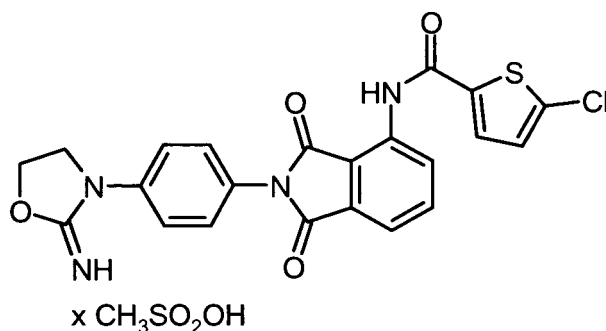
Ausbeute: 0.12 g (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 3.30 min;

MS (ESIpos): m/z = 581 [M+H]⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe c): 5-Chlor-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Eine Suspension aus 114 mg (0.20 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-(cyano)amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 18 ml Acetonitril wird bei RT mit 27 μ l (0.41 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure versetzt (Bildung einer Lösung) und 3 d bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird durch Filtration des entstandenen Niederschlages, Waschen mit Acetonitril und Trocknen im Vakuum isoliert.

Ausbeute: 46 mg (42% d. Th.)

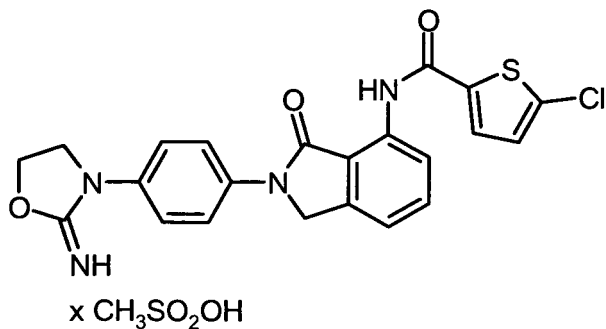
10 HPLC (Methode 9): R_t = 4.30 min;

MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$ (freie Base);

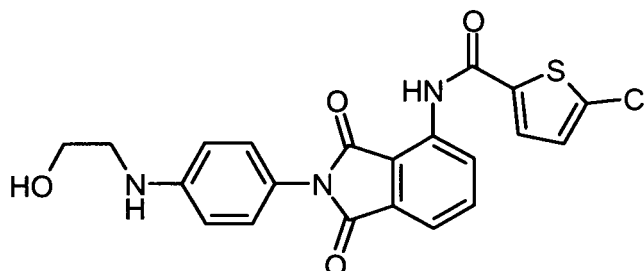
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.50 (s, 1H), 9.72 (br. s, 1H), 9.10 (br. s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.69 (s, 4H), 7.34 (d, 1H), 4.87 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 2.30 (s, 3H).

Beispiel 2

15 5-Chlor-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Stufe a): 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 2.0 g (6.6 mmol) 5-Chlor-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Beispiel 3A) und 1.0 g (6.6 mmol, 1 eq.) 2-[(4-Aminophenyl)amino]ethanol (Beispiel 12A) in 35 ml Dioxan wird bei RT mit 5.7 ml (32.9 mmol, 5 eq.) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h unter Rückfluss gerührt und anschließend im Eisbad gekühlt. Der entstehende Niederschlag wird filtriert, mit Dioxan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

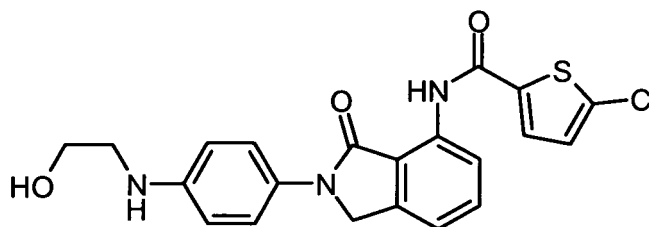
10 Ausbeute: 1.9 g (65% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.61$ min;

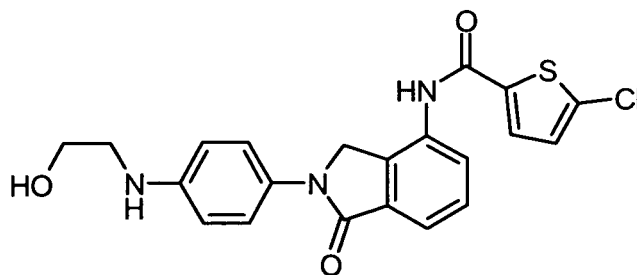
MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.47$ (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 5.85 (t, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 3.58 (q, 2H), 3.13 (q, 2H).

Stufe b): Isomerengemisch aus 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



und 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



- Eine Lösung aus 1.9 g (4.4 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid in einem Gemisch aus 60 ml Methanol und 60 ml Dichlormethan wird unter Argon bei 0°C mit 331 mg (8.8 mmol, 2 eq.) Natriumborhydrid
- 5 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 8 h bei RT gerührt und mit Salzsäure (1 N) auf pH 5 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Isomerengemisch (1.75 g, 86% Reinheit, 78% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.
- 10 Eine Lösung aus 1.74 g (3.9 mmol) Isomerengemisch in 24 ml Dichlormethan wird unter Argon bei RT tropfenweise mit 2.7 ml (35.3 mmol, 9 eq.) Trifluoressigsäure und 0.94 ml (5.9 mmol, 1.5 eq.) Triethylsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 d bei RT gerührt und mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten,
- 15 organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Die Isomere werden mittels präparativer RP-HPLC (Kromasil 100 C18, Acetonitril/Wasser/1%-ige Trifluoressigsäure-Gradient) isoliert.

Isomer 1:

5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid

20

Ausbeute: 442 mg (25% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.34$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 428$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.43$ (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.67 (d, 2H), 5.61 (t, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 3.57 (q, 2H), 3.11 (q, 2H).

25

Isomer 2:

5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid

Ausbeute: 225 mg (12% d. Th.)

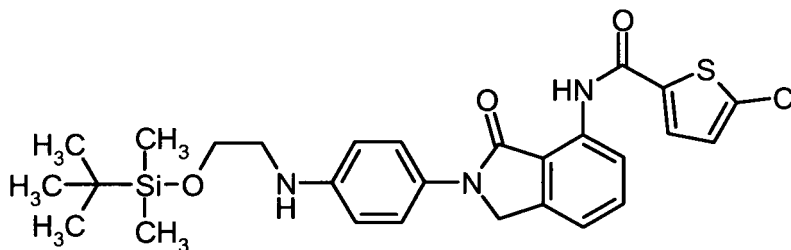
5 LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.75$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 428$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.45$ (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.60-7.49 (m, 4H), 7.28 (d, 1H), 6.64 (d, 2H), 5.52 (t, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 3.55 (q, 2H), 3.10 (q, 2H).

Stufe c): *N*-(2-{4-[(2-{*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl]amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid

10



Eine Lösung aus 91 mg (0.21 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Isomer 1) in 12 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 29 mg (0.43 mmol, 2 eq.) Imidazol und 38 mg (0.3 mmol, 1.2 eq.) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 19 h bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

15

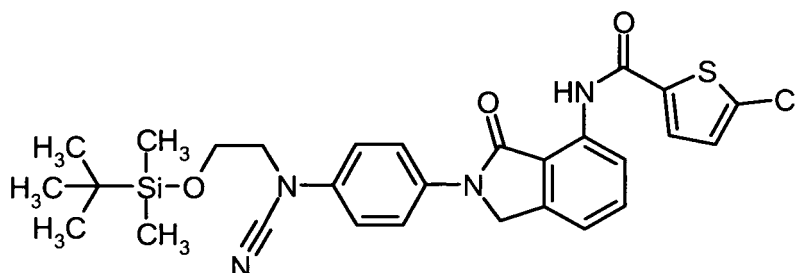
Ausbeute: 32 mg (28% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.46$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$;

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.37$ (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 5.55 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.12 (q, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe d): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 28 mg (0.05 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-
 5 amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 2 ml
 Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit 13 mg (0.15 mmol, 3 eq.) Natriumhydrogencarbonat
 und insgesamt 51 µl Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 0.15 mmol, 3 eq.) versetzt und 6 d
 bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige
 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter,
 10 wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung
 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Titelver-
 bindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

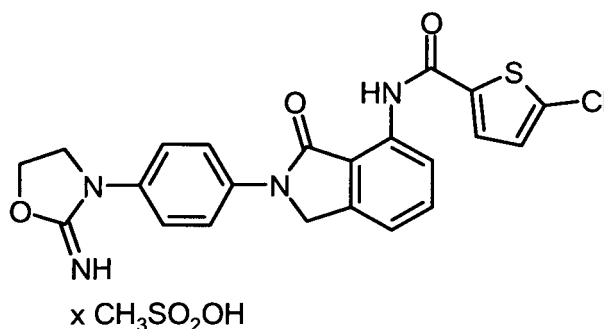
Ausbeute: 18 mg (62% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.38$ min;

15 MS (ESIpos): $m/z = 567$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.27$ (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H),
 7.41-7.33 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe e): 5-Chlor-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-
 isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Eine Lösung aus 17 mg (0.03 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-(cyano)amino]phenyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 50 ml Acetonitril wird bei RT mit 4 μ l (0.06 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (Kromasil 100 C18, 5 Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

Ausbeute: 10 mg (59% d. Th.)

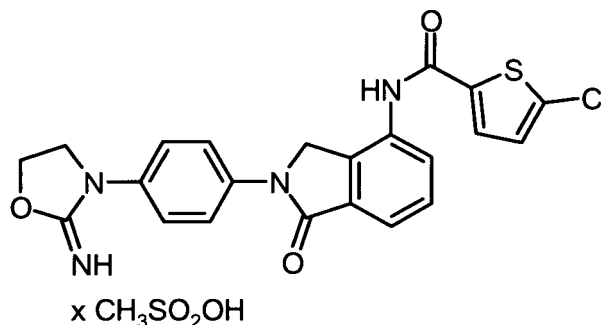
LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.79$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 453$ $[M+H]^+$ (freie Base);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.21$ (s, 1H), 9.40 (br. s, 1H), 8.95 (br. s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 2.29 (s, 3H).

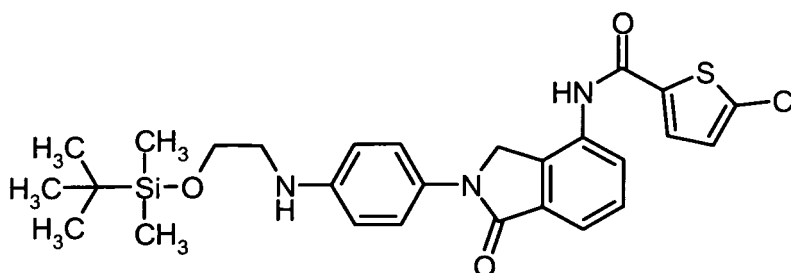
Beispiel 3

5-Chlor-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



15

Stufe a): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



- Eine Lösung aus 73 mg (0.17 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid (Beispiel 2, Stufe b), Isomer 2) in 3 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 23 mg (0.34 mmol, 2 eq.) Imidazol und 31 mg (0.21 mmol, 1.2 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 d bei RT gerührt. Die
- 5 Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

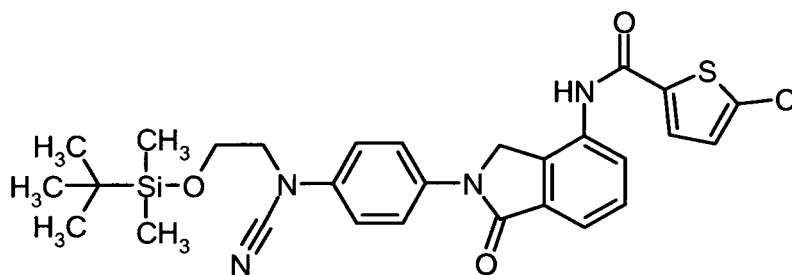
Ausbeute: 28 mg (29% d. Th.)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.34$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 542$ $[M+H]^+$;

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.40$ (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.50 (t, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.12 (q, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe b): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



15

- Eine Lösung aus 23 mg (0.04 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 2 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit 11 mg (0.13 mmol, 3 eq.) Natriumhydrogencarbonat und insgesamt 24 μl Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 0.07 mmol, 1.7 eq.) versetzt und
- 20 3 d bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

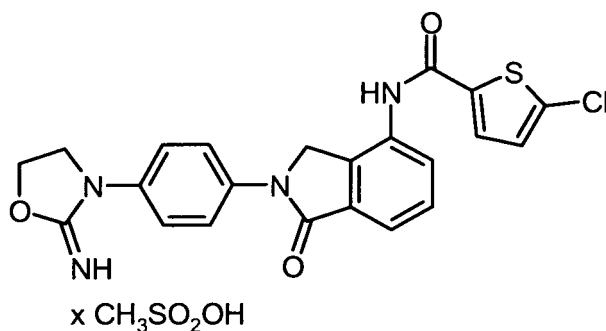
- 25 Ausbeute: 22 mg (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.01$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 567 [M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.49$ (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.83 (s, 4H), 0.83 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe c): 5-Chlor-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Eine Suspension aus 20 mg (0.04 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl]-(cyano)amino]phenyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 5 ml Acetonitril wird bei RT mit 5 μl (0.07 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure versetzt und 2 d bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird mittels Verrühren in Diethylether isoliert.

Ausbeute: 7 mg (32% d. Th.)

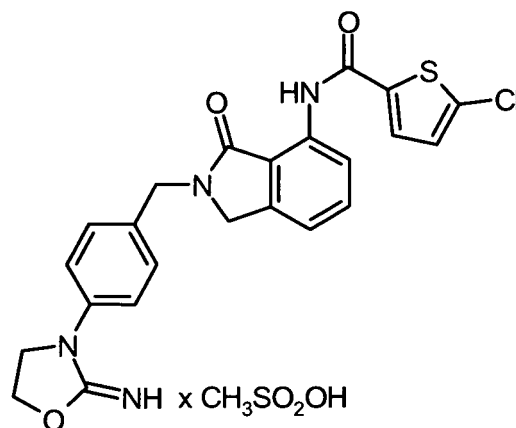
LC-MS (Methode 2): $R_t = 1.76$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 453 [M+H]^+$ (freie Base);

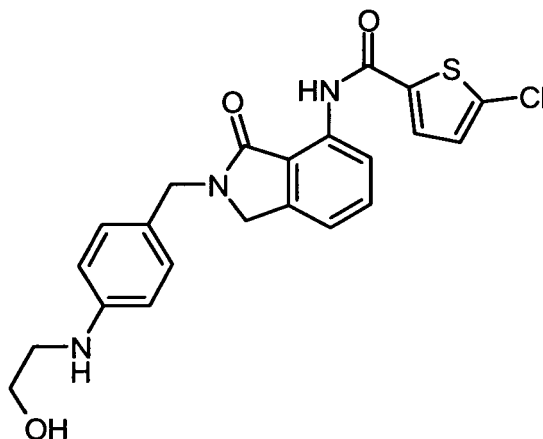
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10.59$ (s, 1H), 9.59 (br. s, 1H), 8.86 (br. s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.87 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 2.30 (s, 3H).

Beispiel 4

5-Chlor-*N*-{2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



- 5 Stufe a): 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



- Eine Suspension aus 26 mg (0.14 mmol, 0.1 eq.) Kupfer(I)iodid und 1.17 g (5.5 mmol, 4 eq.) Kaliumphosphat in 20 ml Isopropanol wird unter Argon bei RT mit 0.31 ml (5.5 mmol, 4 eq.) 1,2-Ethandiol, 700 mg (1.38 mmol) 5-Chlor-*N*-[2-(4-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid (Beispiel 6A) und 0.5 ml (8.3 mmol, 6 eq.) 2-Aminoethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80°C gerührt, nach Abkühlen auf RT filtriert und der Rückstand mit Isopropanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

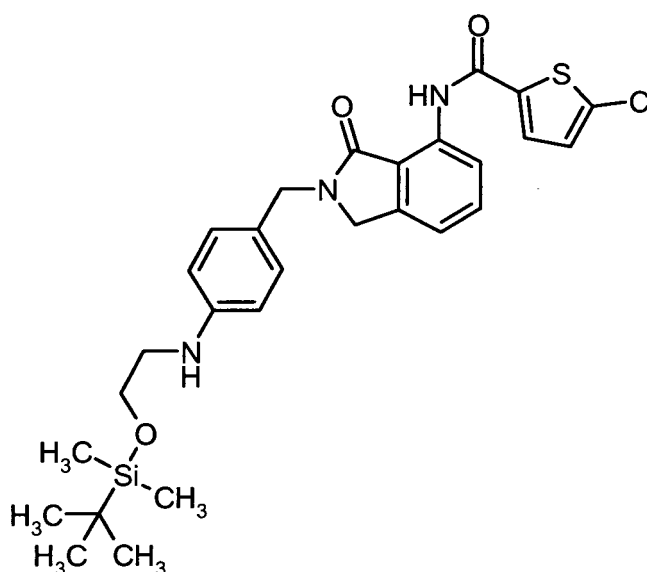
Ausbeute: 220 mg (36% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.33$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.37$ (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.54 (t, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.37 (s, 2H),
5 3.52 (q, 2H), 3.06 (q, 2H).

Stufe b): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



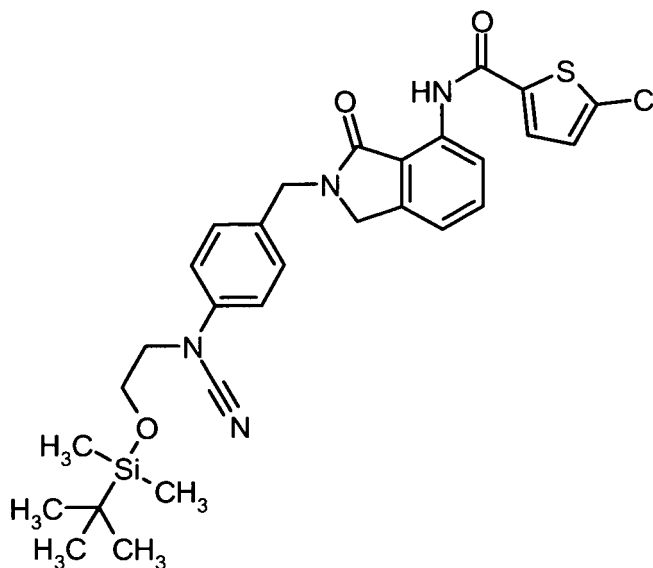
Eine Lösung aus 220 mg (0.5 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid in 8 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit
10 68 mg (1.0 mmol, 2 eq.) Imidazol und 90 mg (0.6 mmol, 1.2 eq.) *tert*.-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 d bei RT gerührt und im Vakuum eingengt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Natriumsulfat
15 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 273 mg (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.63$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$.

Stufe c): *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 270 mg (0.46 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-
 5-amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 5 ml Tetra-
 hydrofuran wird unter Argon bei RT mit 122 mg (1.46 mmol, 3.2 eq.) Natriumhydrogencarbonat
 und insgesamt 0.36 ml Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 1.1 mmol, 2.3 eq.) versetzt und
 4 d bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die
 wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit
 gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natrium-
 chlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die
 Titelverbindung wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 100:1)
 isoliert.

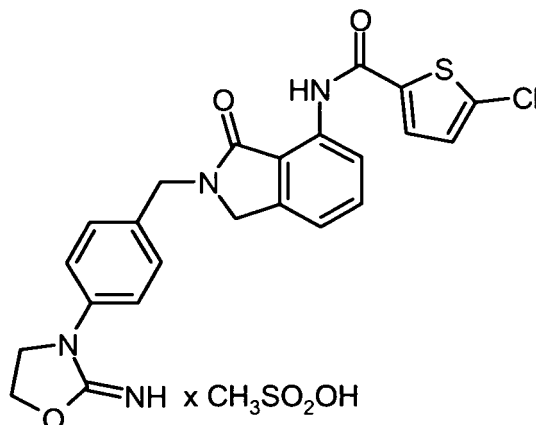
Ausbeute: 228 mg (79% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.47$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 11.34$ (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 0.82 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe d): 5-Chlor-*N*-(2-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Eine Suspension aus 228 mg (0.39 mmol) *N*-(2-{4-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-(cyano)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 20 ml Acetonitril wird bei RT mit 53 μ l (0.82 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure und weiteren 25 ml Acetonitril versetzt. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird mittels Verrühren des Rohproduktes in Dichlormethan isoliert.

Ausbeute: 206 mg (80% d. Th.)

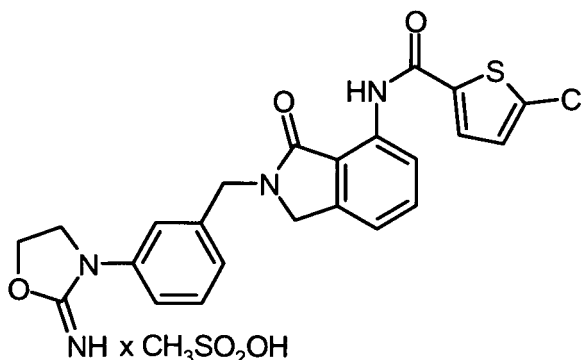
LC-MS (Methode 5): R_t = 3.24 min;

MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$ (freie Base);

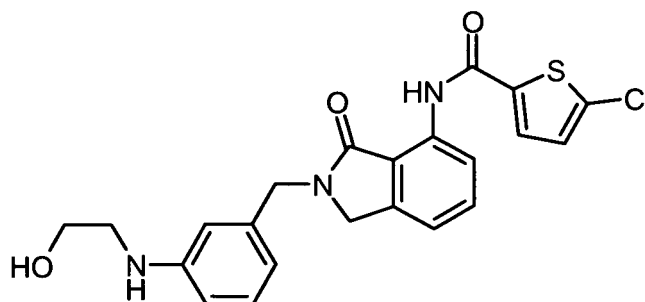
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.27 (s, 1H), 9.61 (br. s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.52 (s, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.83 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 2.33 (s, 3H).

Beispiel 5

5-Chlor-*N*-{2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



Stufe a): 5-Chlor-*N*-(2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



Eine Suspension aus 75 mg (0.4 mmol, 0.1 eq.) Kupfer(I)iodid und 3.4 g (16 mmol, 4 eq.) Kaliumphosphat in 50 ml Isopropanol wird unter Argon bei RT mit 0.88 ml (16 mmol, 4 eq.) 1,2-Ethandiol, 2.0 g (4.0 mmol) 5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]thiophen-2-carboxamid (Beispiel 8A) und 1.4 ml (24 mmol, 6 eq.) 2-Aminoethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2.5 d bei 80°C gerührt, nach Abkühlen auf RT filtriert und der Rückstand mit Isopropanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt. Die
 10 Titelverbindung wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 80:1 → 30:1) isoliert.

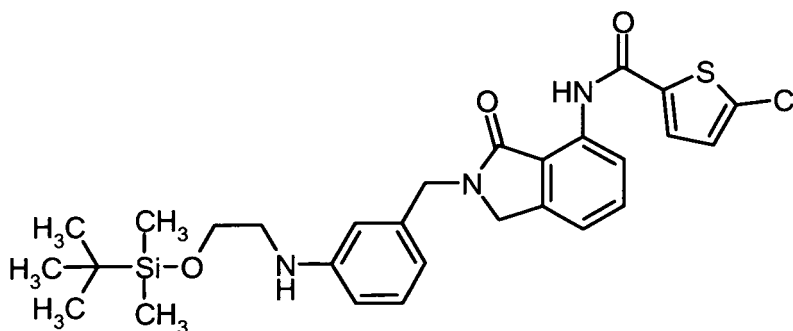
Ausbeute: 489 mg (83% Reinheit, 23% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.83$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$;

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.33$ (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.53-6.43 (2d, 3H), 5.58 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.52 (q, 2H), 3.06 (q, 2H).

Stufe b): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 490 mg (83% Reinheit, 0.9 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei RT mit 125 mg (1.8 mmol, 2 eq.) Imidazol und 166 mg (1.1 mmol, 1.2 eq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

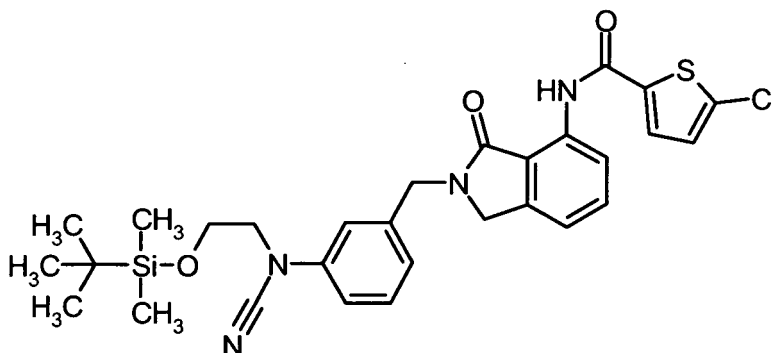
10 Ausbeute: 343 mg (67% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.63$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 556$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.35$ (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.53-6.43 (m, 3H), 5.59 (t, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.11 (q, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe c): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 339 mg (0.61 mmol) *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]benzyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit 154 mg (1.83 mmol, 3 eq.) Natriumhydrogencarbonat und insgesamt 0.43 ml Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 1.3 mmol, 2.1 eq.) versetzt und 6 d bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

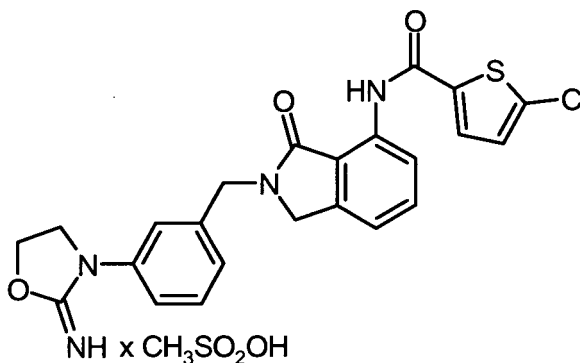
Ausbeute: 273 mg (73% d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.32$ min;

5 MS (ESIpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.41$ (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.98-3.88 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

10 Stufe d): 5-Chlor-*N*-{2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



15 Eine Lösung aus 272 mg (0.44 mmol) *N*-(2-{3-[(2-{*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)ethyl](cyano)amino}benzyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 15 ml Acetonitril wird bei RT mit 61 μl (0.93 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure versetzt und 20 h bei RT gerührt. Die Titelverbindung wird durch Filtration des entstandenen Niederschlages, Waschen mit Acetonitril und Trocknen im Vakuum isoliert.

Ausbeute: 97 mg (39% d. Th.)

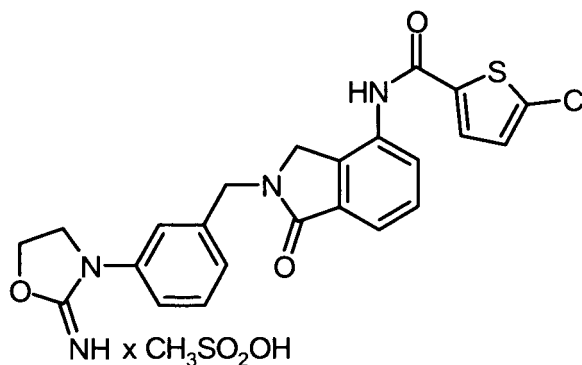
HPLC (Methode 11): $R_t = 4.48$ min;

MS (DCI, NH_3): $m/z = 484$ $[M+\text{NH}_4]^+$ (freie Base);

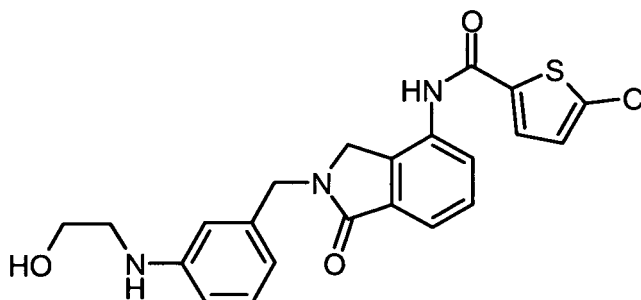
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.29$ (s, 1H), 9.58 (br. s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.82 (s, 2H und t, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (t, 2H), 2.29 (s, 3H).

Beispiel 6

5-Chlor-*N*-{2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



- 5 Stufe a): 5-Chlor-*N*-(2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid



- Eine Suspension aus 59 mg (0.3 mmol, 0.1 eq.) Kupfer(I)iodid und 2.6 g (12.4 mmol, 4 eq.) Kaliumphosphat in 65 ml Isopropanol wird unter Argon bei RT mit 0.69 ml (12.4 mmol, 4 eq.) 1,2-Ethandiol, 1.9 g (3.1 mmol) 5-Chlor-*N*-[2-(3-iodbenzyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-thiophen-2-carboxamid (Beispiel 10A) und 1.12 ml (18.6 mmol, 6 eq.) 2-Aminoethanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 3 d bei 80°C gerührt, nach Abkühlen auf RT filtriert und der Rückstand mit Isopropanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 60:1 → 20:1) isoliert.

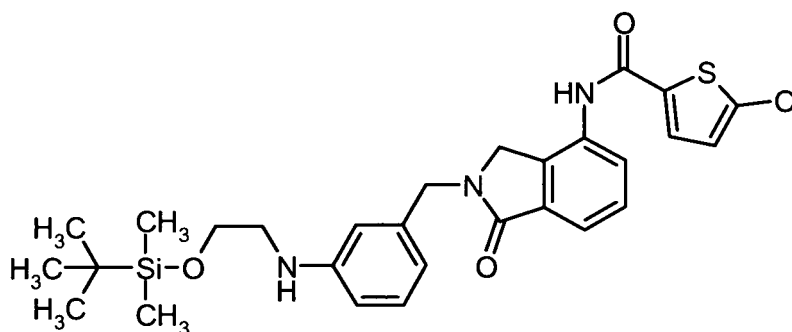
Ausbeute: 780 mg (85% Reinheit, 49% d. Th.)

LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.07$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 442$ $[M+H]^+$;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.39 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.50-6.43 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 5.57 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.04 (q, 2H).

Stufe b): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 698 mg (85% Reinheit, 1.3 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)thiophen-2-carboxamid in 53 ml Tetrahydrofuran wird bei RT mit 183 mg (2.7 mmol, 2 eq.) Imidazol und 243 mg (1.6 mmol, 1.2 eq.) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 d bei RT gerührt, nochmals mit 162 mg (1.1 mmol, 0.8 eq.) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Titelverbindung wird mittels präparativer RP-HPLC (CromSil C18, Acetonitril/Wasser-Gradient) isoliert.

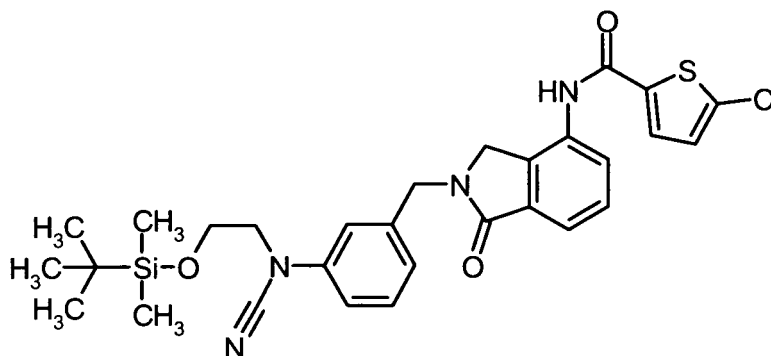
Ausbeute: 391 mg (52% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): R_t = 3.14 min;

MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.41 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.53-6.47 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.61 (t, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.12 (q, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe c): *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung aus 386 mg (0.69 mmol) *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-ethyl)-aminobenzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 15 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon bei RT mit 175 mg (2.08 mmol, 3 eq.) Natriumhydrogencarbonat und insgesamt 0.44 ml Bromcyan-Lösung (3 M in Dichlormethan, 1.32 mmol, 1.9 eq.) versetzt und 4 d bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser/Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

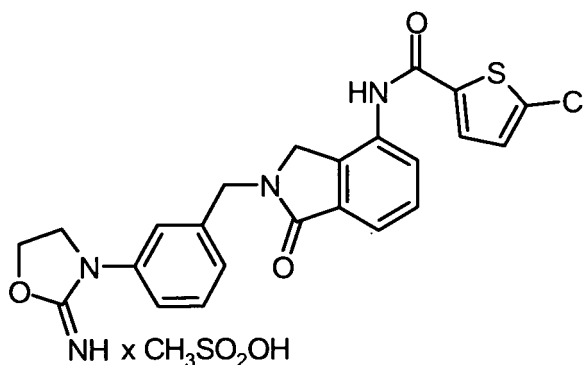
Ausbeute: 375 mg (93% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 7): $R_t = 3.12$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 581$ $[M+H]^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.56$ (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

Stufe d): 5-Chlor-*N*-{2-[3-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)benzyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}thiophen-2-carboxamid-Methansulfonat



5 Eine Lösung aus 370 mg (0.64 mmol) *N*-(2-{3-[(2-{[*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-ethyl)(cyano)amino]benzyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chlorthiophen-2-carboxamid in 25 ml Acetonitril wird bei RT mit 82 μ l (1.34 mmol, 2.1 eq.) Methansulfonsäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und die Titelverbindung durch Verrühren des Rohproduktes in Aceton isoliert.

Ausbeute: 270 mg (74% d. Th.)

10 HPLC (Methode 7): $R_t = 1.42$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 467$ $[M+H]^+$ (freie Base);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10.50$ (s, 1H), 9.59 (br. s, 1H), 8.83 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.86-4.73 (s, 2H und t, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (t, 2H), 2.31 (s, 3H).

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 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
- 20 inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wird das chromogene Substrat (150 μ 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 Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50} -
- 25 Werte berechnet.

Repräsentative Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
5	1.1

a.2) *Bestimmung der Selektivität:*

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung 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
5 in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8.0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Trypsin[®] und Chromozym Plasmin[®]; 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
10 mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

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
15 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[®] RecombiPlastin, Fa. Instrumentation Laboratory)
20 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*)

25 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
30 rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Katheder 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 extrakorporale 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
5 des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde verabreicht.

c) Löslichkeitsassay

Benötigte Reagenzien:

- PBS-Puffer pH 7.4: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06404.1000), 13.61 g KH_2PO_4 p.a.
10 (z.B. Merck Art. Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1N NaOH (z.B. Bernd Kraft GmbH Art. Nr. 01030.4000) in einen 1 l Messkolben einwiegen, mit Wasser auffüllen und ca. 1 Stunde rühren.
- Acetatpuffer pH 4.6: 5.4 g Natriumacetat x 3 H_2O p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06267.0500) in einen 100 ml Messkolben einwiegen, in 50 ml Wasser lösen, mit 2.4 g Eisessig versetzen, auf 100 ml mit Wasser auffüllen, pH-Wert überprüfen und falls notwendig auf pH 4.6 einstellen.
- 15 • Dimethylsulfoxid (z.B. Baker Art. Nr. 7157.2500)
- destilliertes Wasser

Herstellung der Kalibrierlösungen:

Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung): In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 0.5 mg des Wirkstoffes genau
20 eingewogen, zu einer Konzentration von 600 $\mu\text{g/ml}$ mit DMSO versetzt (z.B. 0.5 mg Wirkstoff + 833 μl DMSO) und bis zur vollständigen Lösung mittels eines Vortexers geschüttelt.

Kalibrierlösung 1 (20 $\mu\text{g/ml}$): 34.4 μl der Stammlösung werden mit 1000 μl DMSO versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 2 (2.5 $\mu\text{g/ml}$): 100 μl der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 μl DMSO versetzt
25 und homogenisiert.

Herstellung der Probenlösungen:

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in PBS-Puffer pH 7.4: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und

zu einer Konzentration von 5 g/l mit PBS-Puffer pH 7.4 versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl PBS-Puffer pH 7.4).

- Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Acetatpuffer pH 4.6:* In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und
- 5 zu einer Konzentration von 5 g/l mit Acetatpuffer pH 4.6 versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl Acetatpuffer pH 4.6).

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Wasser: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Wasser versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl Wasser).

10 Durchführung:

- Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers (z.B. Eppendorf Thermomixer comfort Art. Nr. 5355 000.011 mit Wechselblock Art. Nr. 5362.000.019) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art. Nr. 343621) überführt.
- 15 Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 *g zentrifugiert (z.B. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge mit Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:5, 1:100 und 1:1000 mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel (Wasser, PBS-Puffer 7.4 oder Acetatpuffer pH 4.6) verdünnt. Es wird von jeder Verdünnung eine Abfüllung in ein geeignetes Gefäß für die HPLC-Analytik vorgenommen.

Analytik:

Die Proben werden mittels RP-HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt.

Analysensequenz:

- 5 1. Kallibrierlösung 2.5 mg/ml
2. Kallibrierlösung 20 µg/ml
3. Probenlösung 1:5
4. Probenlösung 1:100
5. Probenlösung 1:1000

10 HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthmostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH 2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 ml/min; Gradient: 0–0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10% A, 90% B; 3–3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

HPLC-Methode für Basen:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthmostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0–0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5–6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.

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:

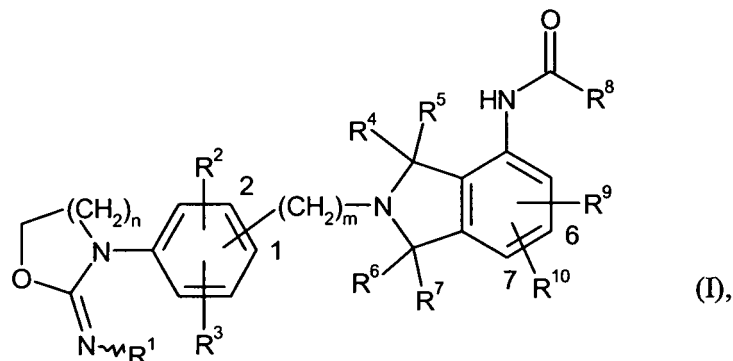
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

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



in welcher

5 n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,

und die $(CH_2)_m$ -Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

10 R^1 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_3 - C_6 -Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht,

15 R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

20 und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

5 R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

10 R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^8 für Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Thienyl steht,

wobei Phenyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl substituiert sind mit einem Substituenten R^{11} und/oder einem Substituenten R^{12} oder mit zwei verschiedenen Substituenten R^{11} oder mit zwei verschiedenen Substituenten R^{12} ,

15

wobei

R^{11} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das nicht einem Stickstoffatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

20

R^{12} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das einem Stickstoffatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylamino oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

und

25 wobei Thienyl substituiert ist mit einem Substituenten R^{13} und einem Substituenten R^{14} ,

wobei

- R^{13} an ein Kohlenstoffatom gebunden ist, das dem Schwefelatom im Ring benachbart ist, und für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- R^{14} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- R^9 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl steht,
- R^{10} für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- und
- wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,
- oder
- wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,
- oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
- n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,
- m für die Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- und die (CH₂)_m-Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,
- R^1 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy oder C₁-C₄-Alkyl steht,
- R^2 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy steht,
- R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, Cyclopropyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

5 oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

10 oder

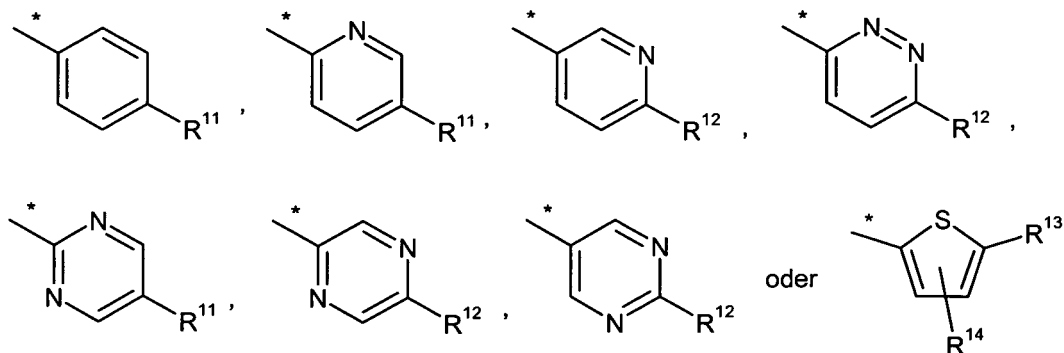
R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

15

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

20

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R¹¹ für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

R¹² für Amino, Methyl, Methylamino oder Dimethylamino steht,

R¹³ für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy steht,

und

5 R¹⁴ für Wasserstoff steht,

R⁹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Methoxy, Aminocarbonyl, Methylaminocarbonyl oder Dimethylaminocarbonyl steht,

R¹⁰ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl oder Methoxy steht,

10 und

wobei R⁹ an die 6-Position und R¹⁰ an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

oder

wobei R⁹ an die 7-Position und R¹⁰ an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

15 n für die Zahl 1 oder 2 steht,

m für die Zahl 1 steht,

und die (CH₂)_m-Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

— R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff steht,

20 R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Methoxymethyl steht,

R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

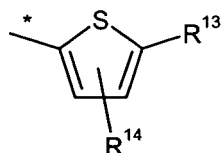
oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^8 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^{13} für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

und

R^{14} für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

und

wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

oder

wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist.

5 4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

n für die Zahl 1 steht,

m für die Zahl 1 steht,

und die $(CH_2)_m$ -Gruppe in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

R^1 für Wasserstoff steht,

10 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano oder Methyl steht,

R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen,

und

15 R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine
Carbonylgruppe bilden,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine
Carbonylgruppe bilden,

und

20 R^6 und R^7 für Wasserstoff stehen,

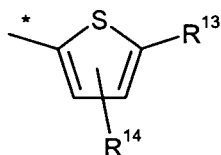
oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine
Carbonylgruppe bilden,

und

R^6 und R^7 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Carbonylgruppe bilden,

R^8 für eine Gruppe der Formel



5 steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^{13} für Chlor steht,

und

10 R^{14} für Wasserstoff steht,

R^9 für Wasserstoff steht,

R^{10} für Wasserstoff steht,

und

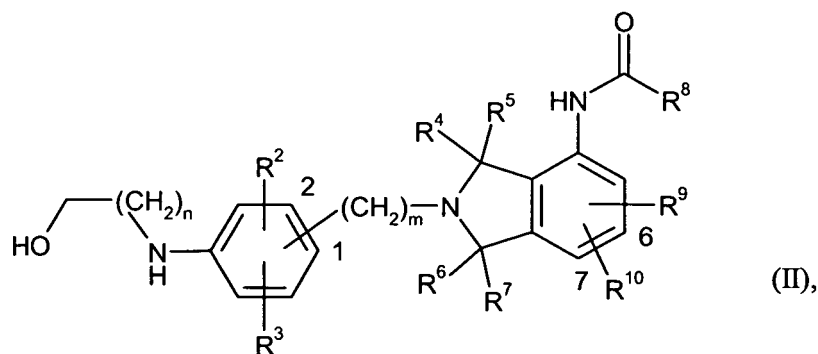
wobei R^9 an die 6-Position und R^{10} an die 7-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist,

15 oder

wobei R^9 an die 7-Position und R^{10} an die 6-Position des Isoindolin-Rings gebunden ist.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel

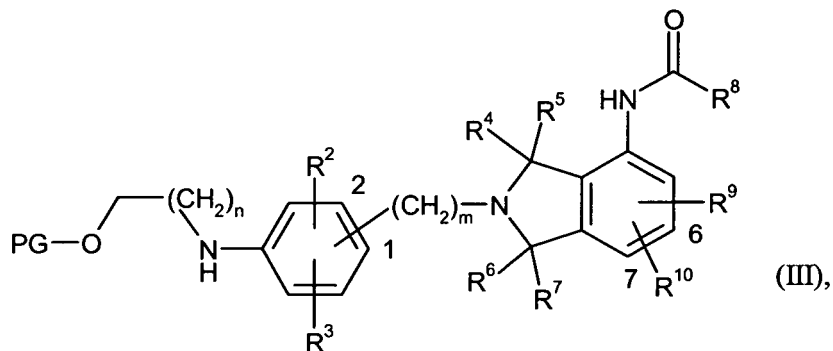


in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure mit Bromcyan zu einer Verbindung der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, umgesetzt wird,

oder

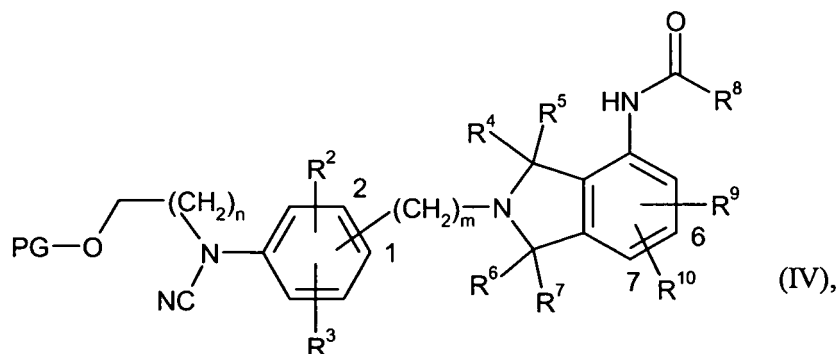
[B] eine Verbindung der Formel



10 in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

PG für eine Hydroxy-Schutzgruppe, vorzugsweise für Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl, steht,

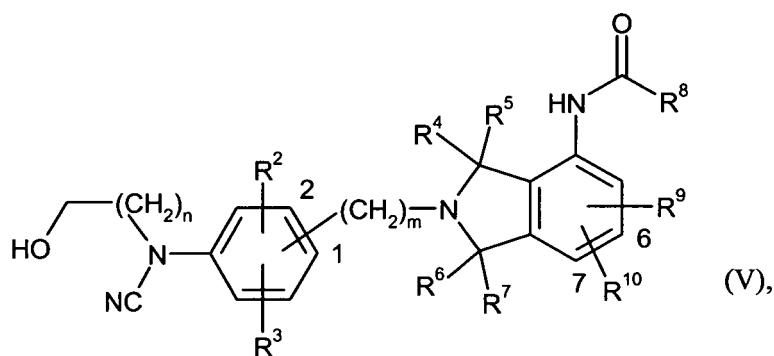
in einem dreistufigen Verfahren zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit Bromcyan, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, zu einer Verbindung der Formel



in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

PG für eine Hydroxy-Schutzgruppe, vorzugsweise für Trimethylsilyl oder *tert.*-Butyldimethylsilyl, steht,

und anschließend durch Abspaltung der Schutzgruppe PG zu einer Verbindung der Formel

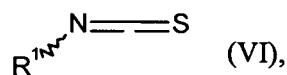


in welcher n , m , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird und in der dritten Stufe die Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zu einer Verbindung der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, cyclisiert wird,

oder

[C] die Verbindung der Formel (II) in der ersten Stufe mit einer Verbindung der Formel



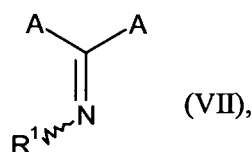
in welcher

R¹ für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₆-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

umgesetzt wird und in der zweiten Stufe cyclisiert wird,

5 oder

[D] die Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel



in welcher

R¹ für Cyano oder C₁-C₄-Alkyl steht, und

10 A für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Phenoxy oder Methylthio, steht,

umgesetzt wird,

oder

[E] die Verbindung der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht, mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zu einer Verbindung der Formel (I), in welcher R¹ für Hydroxy steht, umgesetzt wird.

15

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20 8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.

10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
- 5 12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, eines Arzneimittels nach
10 einem der Ansprüche 10 bis 12 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.
14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zugegeben wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/004706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D419/14 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/011858 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 13 February 2003 (2003-02-13) cited in the application page 1 - page 7 examples 1-218	1
A	WO 03/007942 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application page 36 - page 125	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2007

Date of mailing of the international search report

29/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, Karl Günther

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 9 and 13 to 14 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004706

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011858	A	13-02-2003	CA 2455772 A1	13-02-2003
			DE 10137163 A1	13-02-2003
			EP 1414817 A1	06-05-2004
			ES 2240775 T3	16-10-2005
			JP 2005506970 T	10-03-2005
			US 2004215019 A1	28-10-2004
WO 03007942	A	30-01-2003	CA 2453650 A1	30-01-2003
			DE 10134482 A1	30-01-2003
			EP 1408962 A1	21-04-2004
			ES 2260479 T3	01-11-2006
			JP 2005501826 T	20-01-2005
			US 2005004207 A1	06-01-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004706

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D419/14 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/011858 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 13. Februar 2003 (2003-02-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 - Seite 7 Beispiele 1-218	1
A	WO 03/007942 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 30. Januar 2003 (2003-01-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 36 - Seite 125	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. August 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/08/2007

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, Karl Günther

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/004706

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 9,13-14 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004706

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03011858 A	13-02-2003	CA 2455772 A1	13-02-2003
		DE 10137163 A1	13-02-2003
		EP 1414817 A1	06-05-2004
		ES 2240775 T3	16-10-2005
		JP 2005506970 T	10-03-2005
		US 2004215019 A1	28-10-2004
WO 03007942 A	30-01-2003	CA 2453650 A1	30-01-2003
		DE 10134482 A1	30-01-2003
		EP 1408962 A1	21-04-2004
		ES 2260479 T3	01-11-2006
		JP 2005501826 T	20-01-2005
		US 2005004207 A1	06-01-2005