

(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
13. Februar 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/011858 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 409/12**,
409/14, 495/04, 521/00, A61K 31/40, 31/415, 31/44,
31/445, 31/495, 31/505, 31/535, 31/55, A61P 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07957

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2002 (17.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 37 163.2 30. Juli 2001 (30.07.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRAUB, Alexander**
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). **LAMPE,**
Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE).
POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285
Wuppertal (DE). **RÖHRIG, Susanne** [DE/DE]; Auf dem
Kolkbruch 5, 40724 Hilden (DE). **PERZBORN, Elisa-**
beth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal
(DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz** [DE/DE]; Wildsteig
22 a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

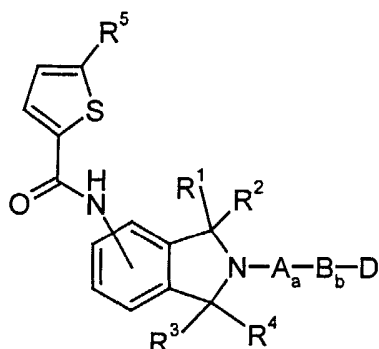
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED ISOINDOLES AND E USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE ISOINDOLE UND IHRE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to coagulation of the blood. Disclosed are novel compounds of formula (I), a method for the production and the use thereof as active medicamentous substances for the prevention and/or treatment of diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Verbindungen der Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

WO 03/011858 A1



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

Substituierte Isoindole und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere be-
trifft die vorliegende Erfindung neue Isoindol-Derivate, Verfahren zu ihrer Her-
5 stellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

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 Gefäß-
10 verletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzy-
matische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hier-
bei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald akti-
viert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende
der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche
15 Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei
der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und 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
20 Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits
Fibrinogen zu Fibrin, einem faserig-gallertigem Gerinnungsstoff. Darüber hinaus ist
Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen
erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

25 Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase - zwischen Blutung und Throm-
bose - unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte
Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungs-
prozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Ar-
terien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwie-
30 genden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile
Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoro-

narem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität
5 - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches
10 Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung“; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

15 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. Prävention von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

20 Für die Therapie und Prävention 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
25 Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie,
30 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, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

- 5 Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).
- 10
- 15
- 20 In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prävention von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1998**, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs **1999**, 1 (1), 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.
- 25
- 30

- 4 -

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

5

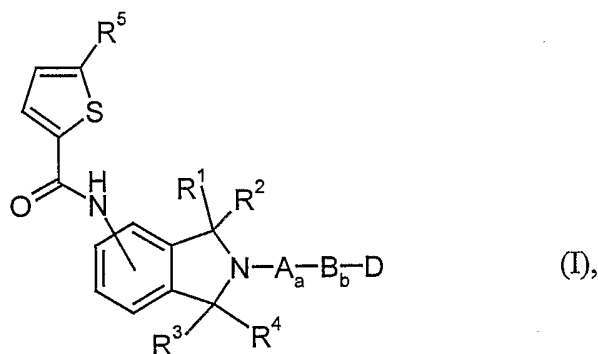
Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

15

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



worin

25

- 5 -

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen und

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

5 oder

R^1 Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet,

R^2 Wasserstoff bedeutet und

10

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

15 R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen,

R^3 Wasserstoff, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy bedeutet und

R^4 Wasserstoff bedeutet,

20

R^5 Halogen, Trifluormethyl oder Methyl bedeutet,

A (C₁-C₄)-Alkandiyl bedeutet, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

a 0 oder 1 bedeutet,

B für eine Gruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$, $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$,

$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—N—}\overset{\text{R}^6}{\text{—}}$ oder $\text{—}\overset{\text{R}^6}{\text{N—}}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ steht,

worin

R^6 Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5

b 0 oder 1 bedeutet,

D 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

10

das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Carbamoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl,

15

welches seinerseits durch Hydroxy, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino-carbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

20

(C₆-C₁₀)-Aryl,

welches seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,

welches seinerseits durch Cyano, Amino oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylcarbonyl substituiert sein kann,

25

(C₁-C₆)-Alkyl,

das durch Cyano, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Amidino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls durch Halogen substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heteroarylamino, gegebenenfalls durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes 5- bis 10-

30

- 7 -

gliedriges Heterocyclyl oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein kann,

oder

5

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,
das durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder
15 Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

25

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.
30

Salze können ebenso physiologisch unbedenkliche Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin oder Methylpiperidin.

Ausserdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

Als "Hydrate" bzw. "Solvate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermassen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor, Brom oder Fluor.

(C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₃)-Alkyl ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Mono- oder Dialkylamino oder Mono- oder Dialkylaminocarbonyl.

5 Monoalkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit einem wie oben definierten Alkylsubstituenten. Dialkylamino steht für eine Amino-Gruppe mit zwei, gleichen oder verschiedenen, wie oben definierten Alkylsubstituenten. Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht für eine wie oben definierte Mono- oder Dialkylamino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

10

(C₁-C₄)-Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methandiyl, Ethandiyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,3-diyl.

15

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich die entsprechenden Cycloalkylreste mit weniger Kohlenstoffatomen wie (C₃-C₆)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

20

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkylamino. Cycloalkylamino steht für einen wie oben definierten Cycloalkylrest, der als Substituenten eine Aminogruppe trägt und über das Aminostickstoffatom verknüpft ist.

25

(C₁-C₄)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl.

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl oder Alkanoylamino. Cycloalkanoyl steht für einen wie oben definierten Cycloalkylrest, der als Substituenten
5 eine Carbonylgruppe trägt und über diese Carbonylgruppe verknüpft ist. Alkanoylamino steht für einen wie oben definierten Alkanoylrest, der an der 1-Position neben dem doppelt gebundenen Sauerstoffatom zusätzlich als Substituenten eine Aminogruppe trägt und über dieses Aminostickstoffatom verknüpft ist.

10 (C₁-C₄)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₃)-Alkoxy ab. Im Allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkoxy bevorzugt ist.

15 (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylrest mit 1 oder 2
20 Kohlenstoffatomen.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl. Im Allgemeinen gilt, dass Phenyl bevorzugt ist.

25 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen mono- oder bicyclischen gegebenenfalls benzokondensierten aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt:
30 Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolizinyll, Indolyl,

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazoliny. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl wie z.B. Pyridyl, 5 Pyrimidyl, Pyridazinyl und Pyrazinyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Heteroarylcarbonyl. Heteroarylcarbonyl steht für einen wie oben definierten Heteroarylrest, der als Substituenten 10 eine Carbonylgruppe trägt und über das Kohlenstoffatom dieser Carbonylgruppe verknüpft ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Heteroarylamino. Heteroarylamino 15 steht für einen wie oben definierten Heteroarylrest, der als Substituenten eine Aminogruppe trägt und über das Stickstoffatom dieser Aminogruppe verknüpft ist.

3- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus 20 mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Oxiranyl, Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Hexahydrodiazepinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl und 1,4-Diazepinyl. Aus dieser Definition leiten 25 sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Heterocyclen oder 5- oder 6-gliedrige Heterocyclen ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- bis 7-gliedrige Heterocyclen wie Piperidinyl, Morpholinyl, Hexahydrodiazepinyl, Piperazinyl und Pyrrolidinyl bevorzugt sind.

30 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Heterocyclcarbonyl. Heterocycl-

carbonyl steht für einen wie oben definierten Heterocyclrest, der als Substituenten eine Carbonylgruppe trägt und über das Kohlenstoffatom dieser Carbonylgruppe verknüpft ist.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

10 der Thiophencarbonsäuresubstituent in ortho-Position zur Anknüpfungsstelle des annelierten Heterocyclus mit dem Phenylring verknüpft ist,

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen und

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

15

oder

R^1 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

20 R^2 Wasserstoff bedeutet und

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

25

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen,

R^3 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und

30 R^4 Wasserstoff bedeutet,

- 13 -

R⁵ Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

A (C₁-C₄)-Alkandiyl bedeutet, das durch Hydroxy substituiert sein kann,

5 a 0 oder 1 bedeutet,

B für eine Gruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$, $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$,
 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—N}^{\text{R}^6}\text{—}$ oder $\text{—N}^{\text{R}^6}\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ steht,

10 worin

R⁶ Wasserstoff bedeutet,

b 0 oder 1 bedeutet,

15

D 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,

das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Carbamoyl, Acetyl, Cyclopropanoyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₃)-Alkyl,

20

welches seinerseits durch Hydroxy, Methoxy, Mono- oder Dimethylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

Phenyl,

25

welches seinerseits durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,

welches seinerseits durch Cyano, Amino oder Methyl substituiert sein kann,

(C₁-C₆)-Alkyl,

5 das durch Amino, Mono- oder Di-methylamino, Amidino, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroarylamino, gegebenenfalls durch 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein kann,

oder

10

5- bis 9-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

20 der Thiophencarbonsäuresubstituent in ortho-Position zur Anknüpfungsstelle des annelierten Heterocyclus mit dem Phenylring verknüpft ist,

R¹ und R² gemeinsam für O stehen und

R³ und R⁴ gemeinsam für O stehen,

25

oder

R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet,

30 R² Wasserstoff bedeutet und

- 15 -

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

5 R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen,

R^3 Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

R^4 Wasserstoff bedeutet,

10

R^5 Chlor oder Brom bedeutet,

A Methandiyl, Ethandiyl oder Propan-1,3-diyl bedeutet, die durch Hydroxy substituiert sein können,

15

a 0 oder 1 bedeutet,

B für eine Gruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ steht,

20

b 0 oder 1 bedeutet,

D Pyrrolidin, Piperidin oder Piperazin,

die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl,

25

welche ihrerseits durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert sein können, oder Pyridyl substituiert sein können,

welches seinerseits durch Amino oder Methyl substituiert sein kann,

oder

30

- 16 -

(C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

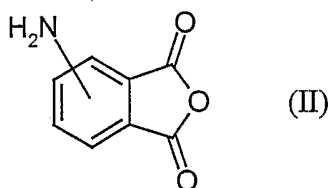
das durch Amidino, gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes
PiperidinyI oder Acetylamino substituiert sein kann,

5 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der
erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), wobei man

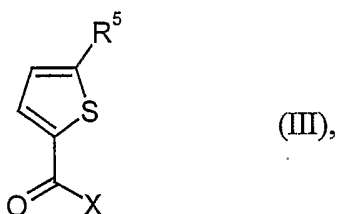
10 entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)



15

[A.1] mit Verbindungen der Formel (III)

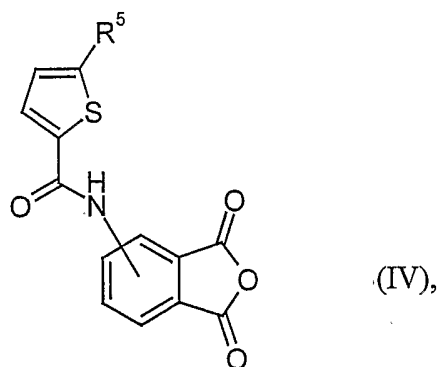


20

worin R⁵ die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe
steht,

in Verbindungen der Formel (IV)

- 17 -



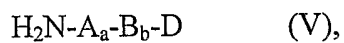
worin R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzt,

5 überführt und diese anschließend

entweder

[A.1.1] mit Verbindungen der Formel (V)

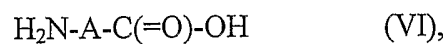
10



worin A, a, B, b und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

15 oder

[A.1.2] mit Verbindungen der Formel (VI)

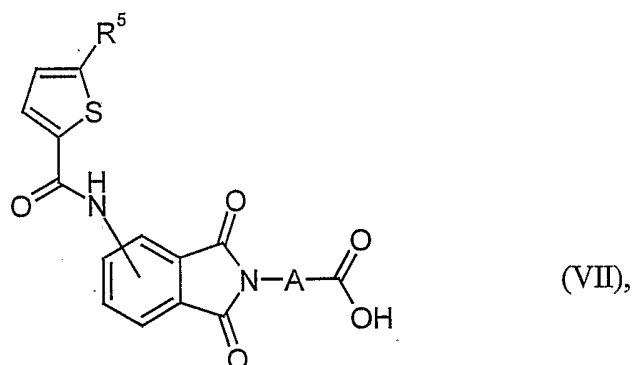


20

worin A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

über die Stufe von Verbindungen der Formel (VII)

- 18 -



worin A und R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 und anschließende Reaktion mit Aminen oder Alkoholen

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

10

[A.2] Verbindungen der Formel (II)

entweder

15

[A.2.1] mit Verbindungen der Formel (V)

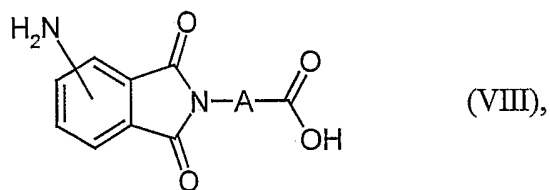
oder

[A.2.2] mit Verbindungen der Formel (VI)

20

über die Stufe von Verbindungen der Formel (VIII)

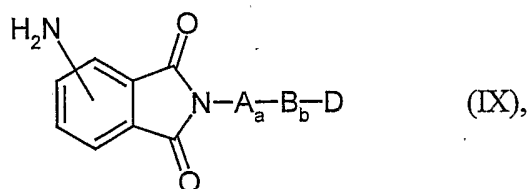
- 19 -



worin A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

5 und anschließende Reaktion mit Aminen oder Alkoholen

in Verbindungen der Formel (IX)



10

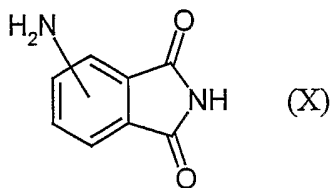
worin A, B und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

überführt und dann mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel
(I) umgesetzt

15

oder

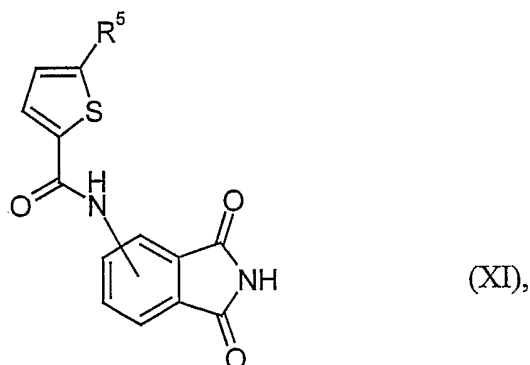
[B] Verbindungen der Formel (X)



20

[B.1] mit Verbindungen der Formel (III) in Verbindungen der Formel (XI)

- 20 -



worin R^5 die oben angegebene Bedeutung besitzt,

5

überführt und diese anschließend mit Verbindungen der Formel (XII)



10

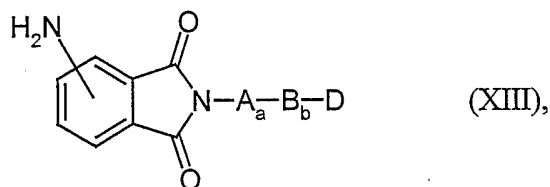
worin A, a, B, b und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

15

[B.2] mit Verbindungen der Formel (XII) in Verbindungen der Formel (XIII)



20

worin A, a, B, b und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

überführt und diese anschließend mit Verbindungen der Formel (III)

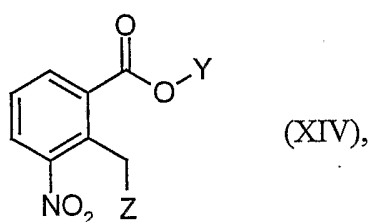
- 21 -

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

5

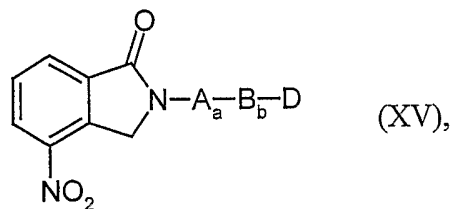
[C] Verbindungen der Formel (XIV)



10

worin Y für (C₁-C₄)-Alkyl und Z für eine Abgangsgruppe steht,

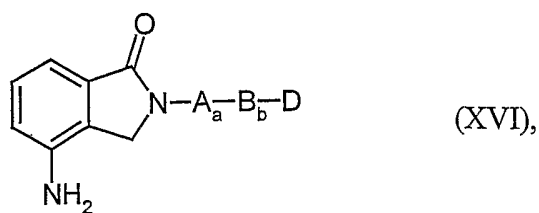
mit Verbindungen der Formel (V) zu Verbindungen der Formel (XV)



15

worin A, a, B, b und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

umsetzt, dann durch Reduktion der Nitrogruppe in Verbindungen der Formel (XVI)



20

worin A, a, B, b und D die oben angegebene Bedeutung besitzen,

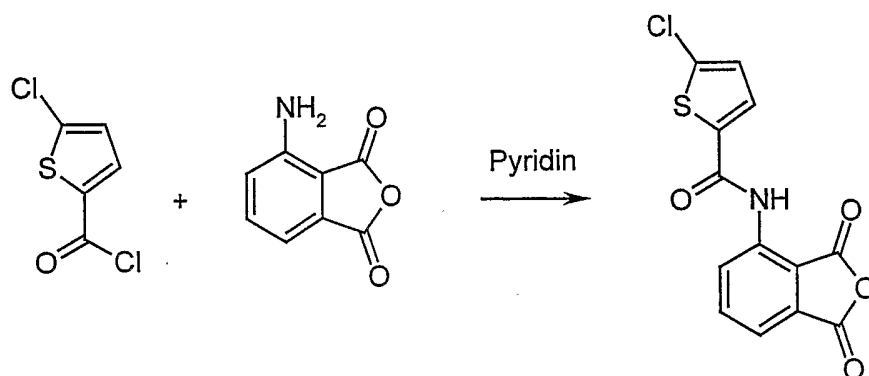
- 22 -

überführt und dann mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt,

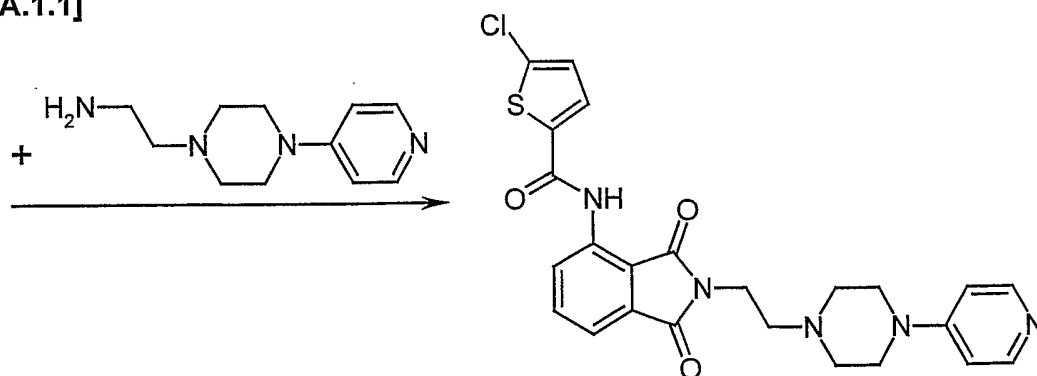
- 5 wobei sich bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden können, anschließen können.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

[A.1]

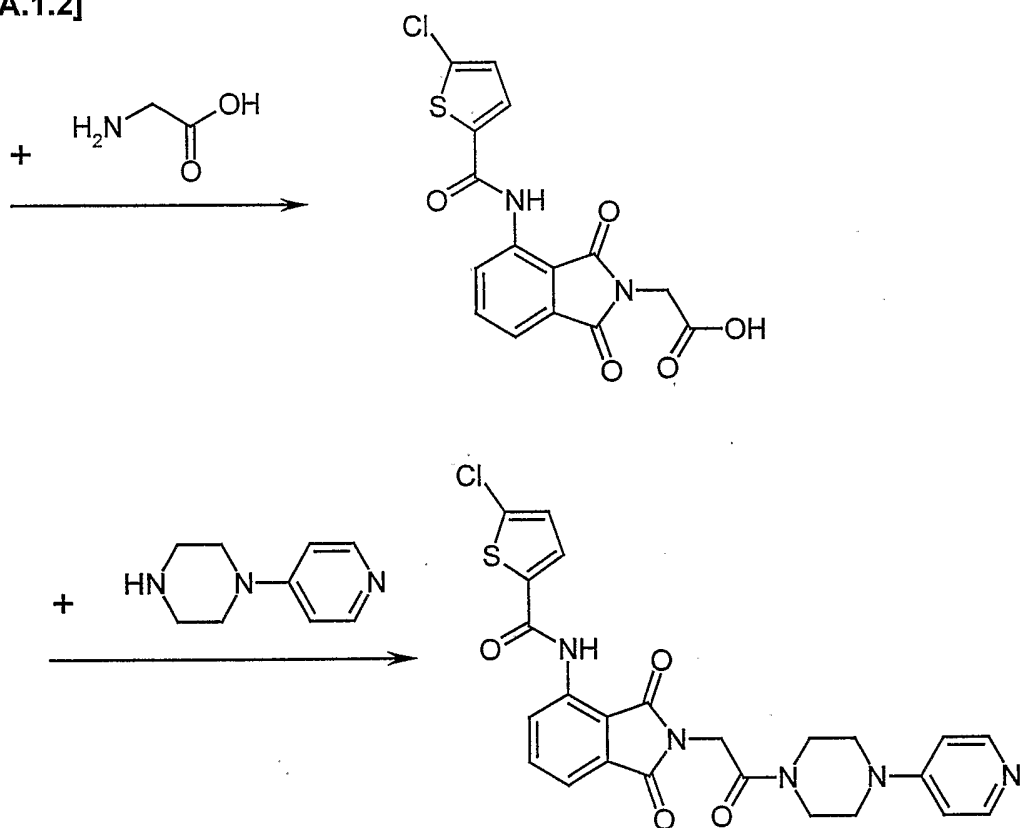


[A.1.1]

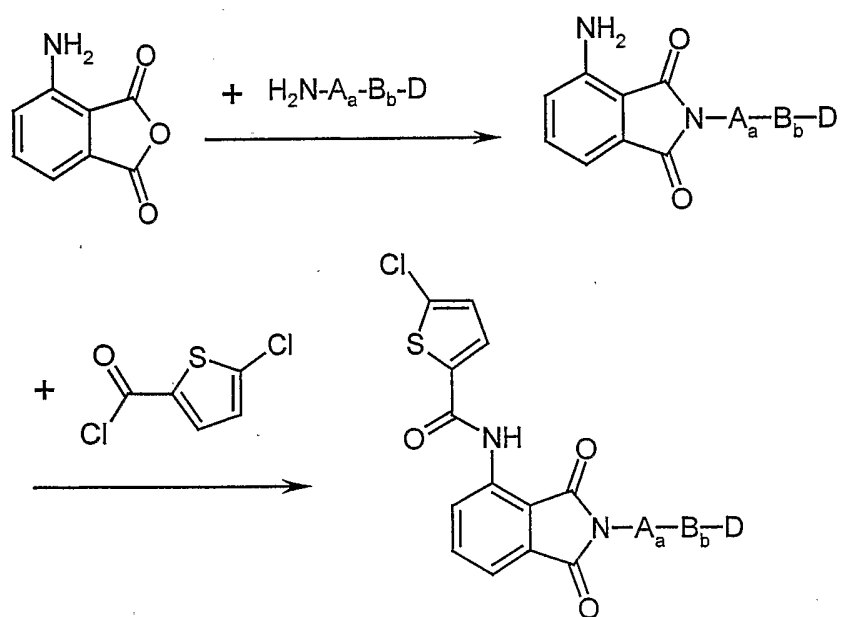


- 23 -

[A.1.2]

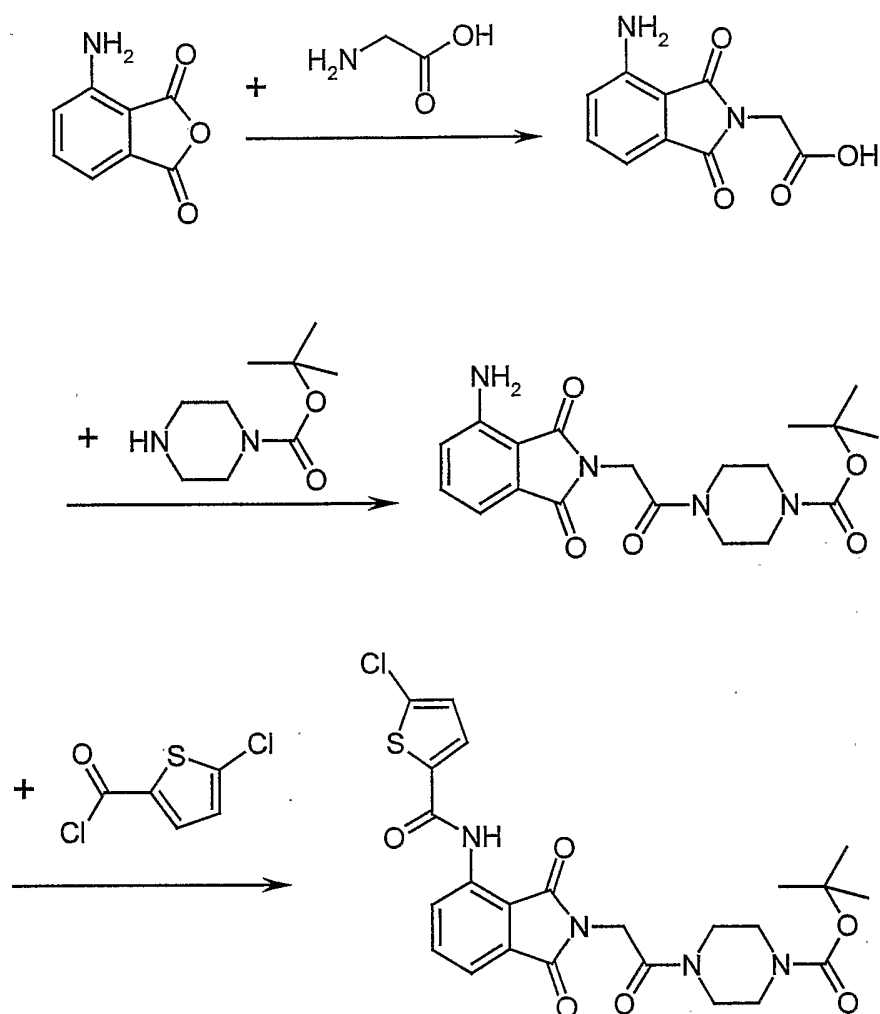


[A.2.1]

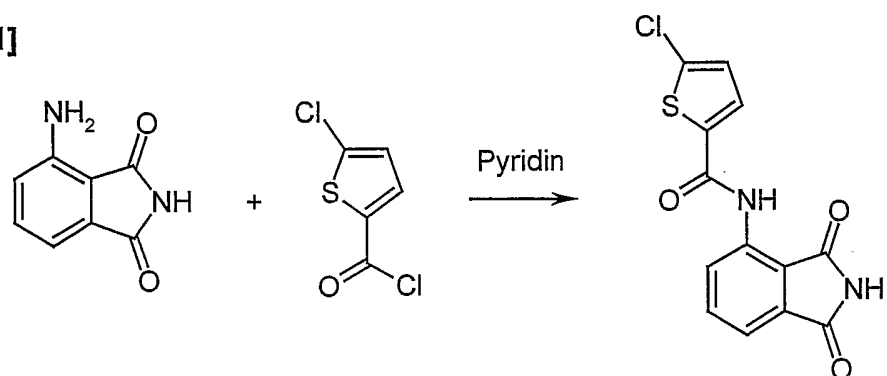


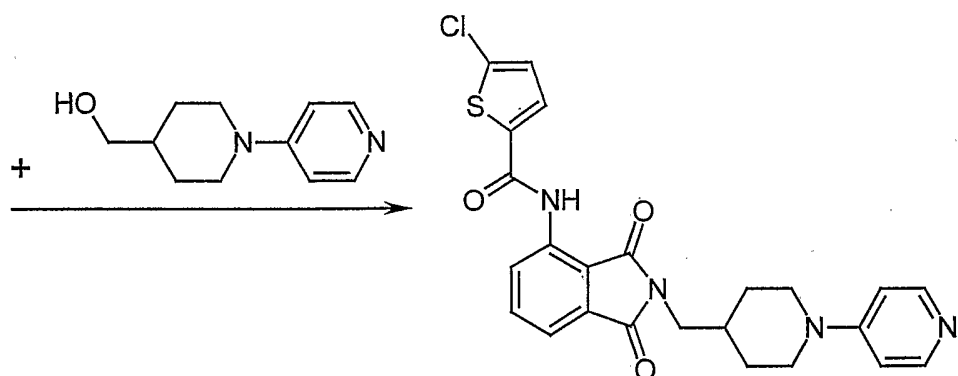
- 24 -

[A.2.2]

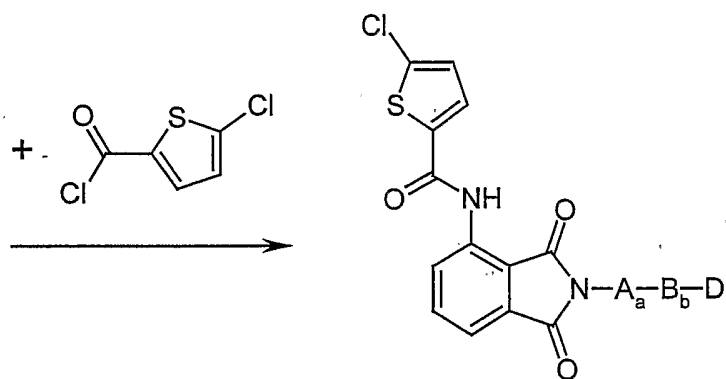
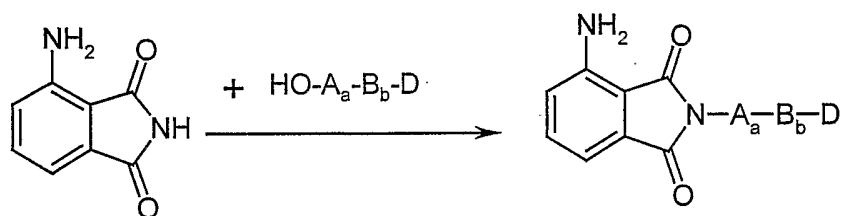


[B.1]



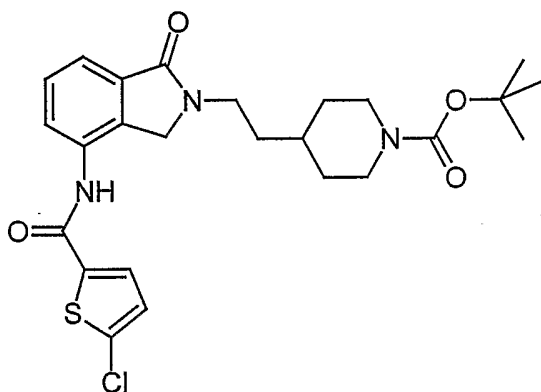
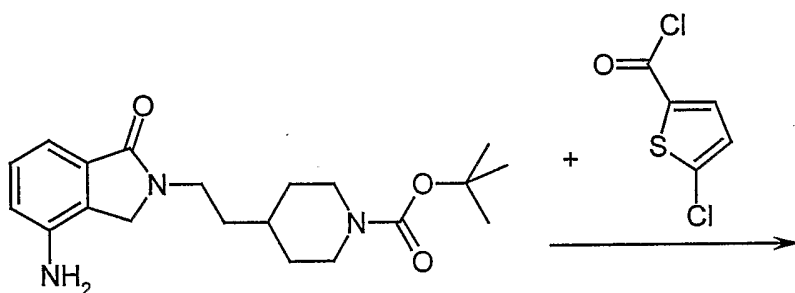
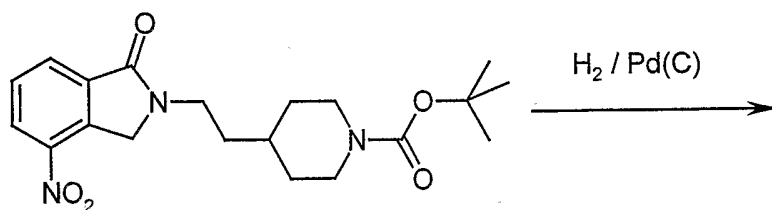
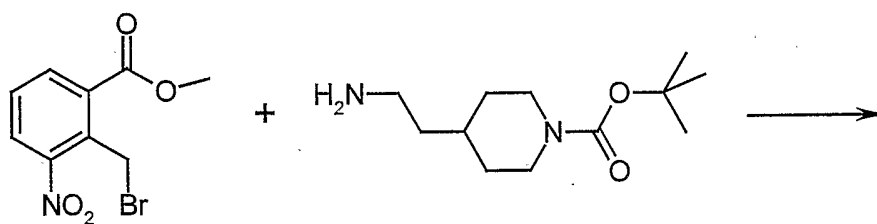


[B.2]



- 26 -

[C]



Als Lösemittel für das erfindungsgemäße Verfahren eignen sich alle organischen Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, oder Wasser. Hierzu

gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Essigsäure, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Dimethylsulfoxid (DMSO), chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder aber Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium oder aber auch Amine wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin (NMM), N-Methylpiperidin, Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung mit Thiophencarbonsäurederivaten der Formel (III) wie im Verfahrensschritt [A.1]: (II) + (III) \rightarrow (IV); zweiten Verfahrensschritt [A.2]: (IX) + (III) \rightarrow (I); ersten Verfahrensschritt [B.2]: (X) + (III) \rightarrow (XI); zweiten Verfahrensschritt [B.2]: (XIII) + (III) \rightarrow (I) und dritten Verfahrensschritt [C]: (XVI) + (III) \rightarrow (I) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +60°C, insbesondere bei 0°C bis +50°C. Als Abgangsgruppe X werden beispielsweise Halogene eingesetzt, also das entsprechende Säurechlorid oder -bromid, oder es werden die entsprechenden Säureanhydride

eingesetzt. Bevorzugt ist das entsprechende Säurechlorid. Als Lösemittel bevorzugt ist Pyridin oder Tetrahydrofuran. Gegebenenfalls wird als Base 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP) oder Triethylamin zugegeben.

- 5 Im Verfahrensschritt [A.1.1]: (IV) + (V) \rightarrow (I) und Verfahrensschritt [A.2.1]: (II) + (V) \rightarrow (IX) erfolgt eine Umsetzung von Phthalsäureanhydriden mit primären Aminen zu den entsprechenden Phthalimiden. Als Lösemittel bevorzugt sind Essigsäure oder Dioxan. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +120°C, insbesondere bei der
10 Rückflusstemperatur des Lösungsmittels.

- Im Verfahrensschritt [A.1.2]: (IV) + (VI) \rightarrow (VII) \rightarrow (I) und Verfahrensschritt [A.2.2]: (II) + (VI) \rightarrow (VIII) \rightarrow (IX) erfolgt zunächst eine Umsetzung von Phthalsäureanhydriden mit Aminosäuren zu den entsprechenden Phthalimiden (VII)
15 bzw. (IX). Als Lösemittel bevorzugt sind Dioxan oder Essigsäure. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +120°C, insbesondere bei der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels.

- 20 Anschließend erfolgt in einer zweiten Stufe eine Derivatisierung der Säurefunktion der ursprünglichen Aminosäure durch Umsetzung mit Alkoholen bzw. Aminen zu den entsprechenden Estern bzw. Amiden. Bevorzugte Ausführungsformen sind beispielsweise die Reaktion in Dichlormethan oder Dimethylformamid als Lösungsmittel bei Raumtemperatur in Gegenwart von N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol Hydrat (HOBt) und
25 einer Base wie Diisopropylethylamin (DIEA) oder Triethylamin.

- Im zweiten Verfahrensschritt [B.1]: (XI) + (XII) \rightarrow (I) und ersten Verfahrensschritt [B.2]: (X) + (XII) \rightarrow (XIII) erfolgt eine Derivatisierung von Phthalimiden in einer
30 nukleophilen Substitutionsreaktion mit Verbindungen der Formel (XII). Die Hydroxygruppe in Verbindungen der Formel (XII) wird hierbei durch Reagenzien

wie Diethylazodicarboxylat (DEAD)/PPh₃ aktiviert (Mitsunobu-Reaktion). Als Lösemittel bevorzugt ist Tetrahydrofuran. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei 0°C bis Raumtemperatur.

5

Die Alkylierung im ersten Verfahrensschritt [C]: (XIV) + (V) → (XV) erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei +50°C bis +80°C. Als Abgangsgruppe Z in Verbindungen der Formel (XI) kommen beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat oder Mesylat, bevorzugt ist Brom. Als
10 Lösemittel bevorzugt ist Dimethylformamid, als zusätzliche Base wird beispielsweise Triethylamin eingesetzt

Im zweiten Verfahrensschritt [C]: (XIII) → (XIV) wird eine aromatische Nitrogruppe in das entsprechende Amin überführt. Als Lösemittel bevorzugt sind Methanol,
15 Ethanol, Tetrahydrofuran oder Essigester oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt bei Raumtemperatur. Geeignet sind herkömmliche Hydrierverfahren, bevorzugt ist die Hydrierung mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladium auf Kohle [Pd(C);
20 10 Gew.%].

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (V), (VI), (X), (XII) und (XIV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach üblichen literaturbekannten Methoden herstellbar.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind auch in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen zur Prävention und/oder Behandlung von

Erkrankungen geeignet. Geeignete Kombinationswirkstoffe sind insbesondere Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenker, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina
10 Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

15 Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ebenso für die Prävention und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht,
20 darüber hinaus ebenso für die Prävention und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Weiterhin umfasst die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen
25 Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass Verbindungen der Formel (I) zugegeben werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei
30 deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

- Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung 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 Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).
- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, lokal wie beispielsweise bei Implantaten oder Stents, oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.
- Die neuen Wirkstoffe der Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95 Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.
- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von

der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer
5 Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung
10 von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation
15 Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen
20 von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen
25 bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszu-
30 kommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese

über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller
- 10 Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht.

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**1. Allgemeine Testmethoden**

- 5 Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

10 **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

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

- Die Prüfsubstanzen wurden 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
20 serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und
25 daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl_2 , pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50} -Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

5

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209 bis 1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

15

20

b.2) Arterieller Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschlie-

25

30

5 ßend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletz-
ten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde
entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den ver-
letzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöff-
net und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtge-
wicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Ver-
suchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlund-
sonde wachen Tieren verabreicht.

10 **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben
narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis
wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch
15 eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-
Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode indu-
ziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in
einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße
gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder
20 eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder ge-
öffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das
Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu
Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels
Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele

In den Beispielen werden folgende Abkürzungen verwendet:

DIEA = *N,N*-Diisopropylethylamin

5 DMAP = 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin

DMF = Dimethylformamid

EDCI = *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid x HCl

EtOH = Ethanol

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H₂O

10 rt = Retentionszeit

RT = Raumtemperatur

TFA = Trifluoressigsäure

THF = Tetrahydrofuran

Tol = Toluol

15

HPLC-Parameter:

Methode 1: Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹,

Eluent: A = 0.01 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min

20 10%A → 6.5 min 10%A

Methode 2: Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹

¹, Eluent: A = 0.01 M H₃PO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min

10%A → 6.5 min 10%A

25

Methode 3: Säule: Kromasil C18 60*2, L-R Temperatur: 30°C, Fluss = 0.75 mlmin⁻¹

¹, Eluent: A = 0.005 M HClO₄, B = CH₃CN, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min

10%A → 6.5 min 10%A

Methode 4: Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen: 50°C, Fluss = 0.6 mlmin⁻¹, Eluent: A = 0.6 g 30%ige HCl/ 1 Wasser, B = CH₃CN, Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A

5 **Methode 5:** Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A

10 **Methode 6:** Instrument Micromass Platform LCZ

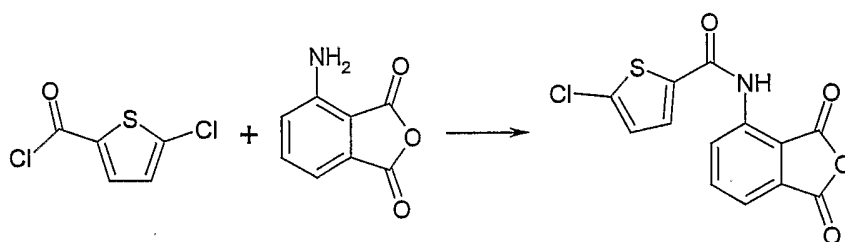
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A → 4 min 90% A → 6 min 90% A

15 **Methode 7:** Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A → 1 min 5% A → 5 min 90% A → 6 min 90% A

Synthesebeispiele**Beispiel 1**

5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-thiophencarboxamid

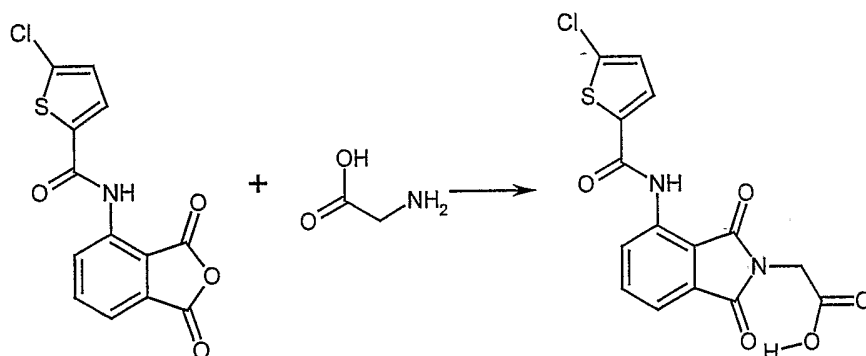


5
Zur Herstellung des benötigten Säurechlorids werden 27.77 g 2-Chlor-5-thiophen-
carbonsäure (0.171 mol) in 50 ml Thionylchlorid (0.685 mol) suspendiert und 90 min
bei 90°C gerührt (nach 15 min entsteht eine klare Lösung). Die resultierende Lösung
wird eingedampft, zweimal mit Toluol azeotropiert, in 60 ml Toluol gelöst und
10 innerhalb von 40 min bei 20°C zu einer Lösung von 17.98 g (110.2 mmol) 3-
Aminophthalsäureanhydrid in 200 ml Pyridin getropft. Man rührt über Nacht bei RT,
verdampft das Pyridin im Vakuum und verrührt den Rückstand zweimal mit Toluol
und dampft wieder ein. Nach Zugabe von 1 l Essigester und 0.5 l KH₂PO₄-Puffer
(pH=4-5) wird kräftig geschüttelt, abgesaugt, mit Essigester gewaschen, gut
15 abgepresst und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Die Mutterlauge wird dreimal mit
Essigester extrahiert, eingedampft, der Rückstand mit Essigester verrührt und
abgesaugt. Man erhält so insgesamt 19.77 g (58.3 % d.Th.) der Zielverbindung mit
einem Smp. von 195°C.

20 **Beispiel 2**

2-(4-[[5-Chloro-2-thienyl]carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-
2-yl)essigsäure

- 41 -



8.7 g (28.27 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-thiophenecarboxamid und 2.12 g (28.2 mmol) Glycin werden über Nacht in 250 ml Dioxan gekocht. Dann gibt man nochmals 6.3 g (83.9 mmol) Glycin hinzu und kocht
 5 weitere 22 Stunden. Nach dem Abkühlen wird die Lösung von Glycin abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhält 10.2 g (98.9 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 247 °C.

Analog wurde ausgehend von β -Alanin dargestellt:

10

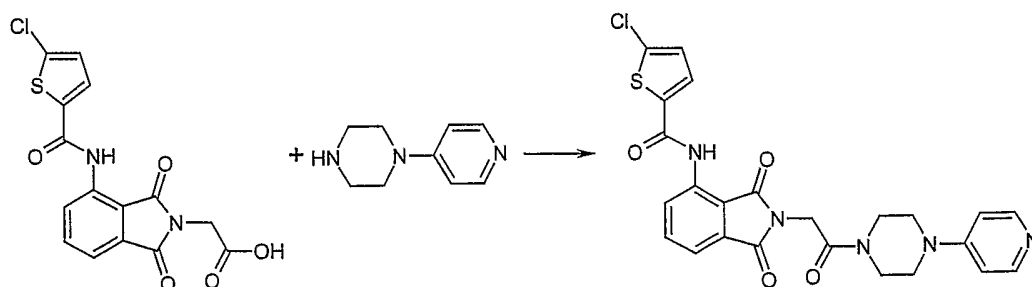
Beispiel 3

3-(4-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propansäure in 99 % Ausbeute mit einem Smp. von 194°C und einem Rf (SiO₂, EtOAc) = 0.63.

15

Beispiel 4

5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophenecarboxamid



Man löst 0.43 g (1.18 mmol) 2-(4-{{(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl}amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)essigsäure in 15 ml DMF, gibt 0.2 g (1.3 Äquivalente) 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol Hydrat (HOBT) und 0.238 g *N*-(3-Dimethylamino-propyl)-*N*-ethylcarbodiimid (EDCI) (1.3 Äquivalente) hinzu und tropft innerhalb
 5 15 min bei Raumtemperatur 0.305 g (0.411 ml; 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, wobei die Suspension in eine klare Lösung übergeht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Essigester dreimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand dreimal
 10 mit Toluol coevaporiert. Der Rückstand wird mit Toluol aufgeschlämmt, filtriert und mit Toluol gewaschen. Nach Trocknung erhält man 0.458 g (76.4 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 207°C.

Analog wurde dargestellt:

15

Beispiel 5

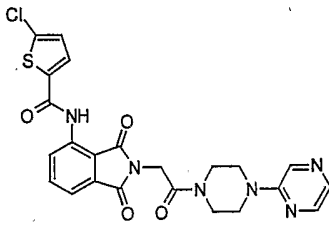
5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{3-oxo-3-[4-(4-pyridinyl)piperazino]propyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

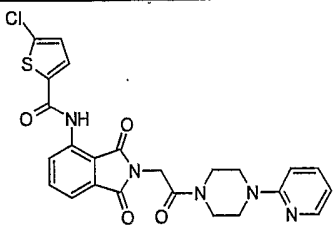
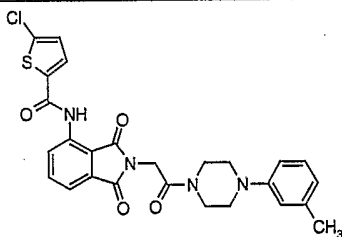
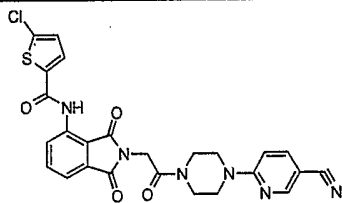
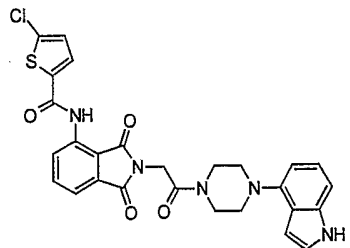
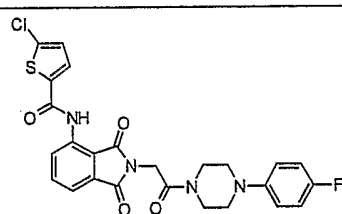
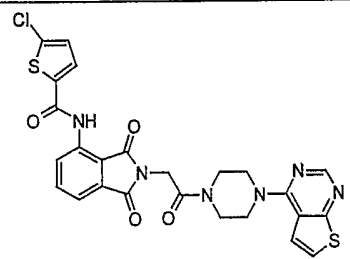
Smp. 167°C; R_f (SiO₂, Toluol/Ethanol = 1:1) 0.2.

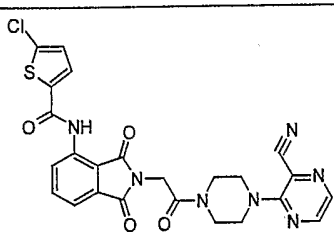
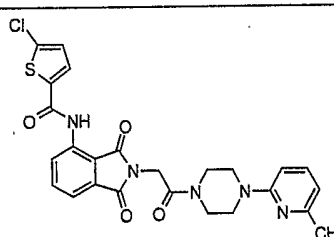
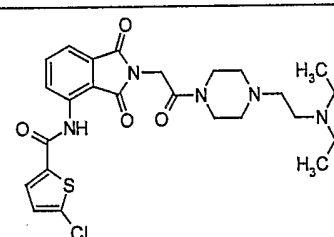
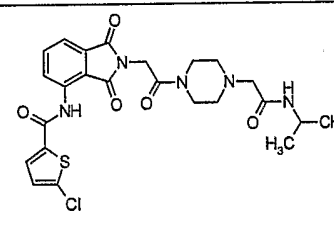
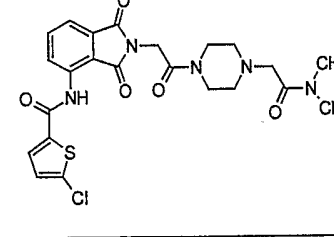
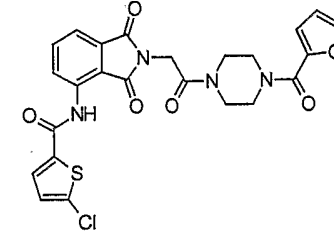
20

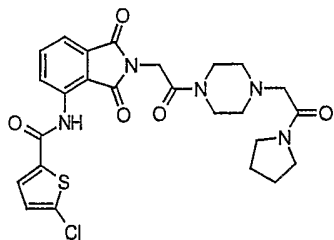
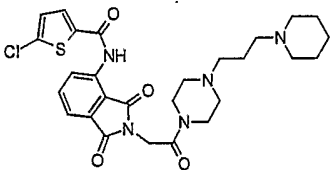
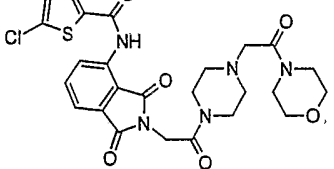
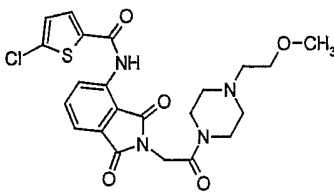
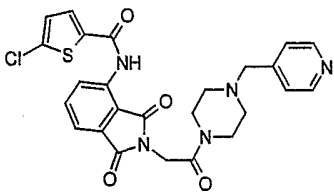
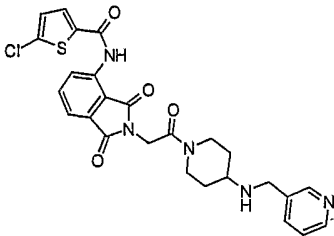
Analog wurden ferner die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen aus den entsprechenden substituierten Aminderivaten dargestellt, welche wiederum z.B. auf den in WO97/03072, US 4968704 beschriebenen Wegen bzw. durch Umsetzung von Halogenpyridinen oder Halogenpyrimidinen mit Diaminen erhältlich sind.

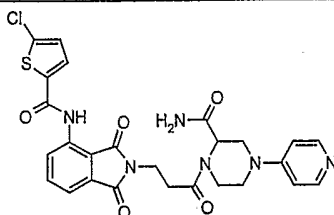
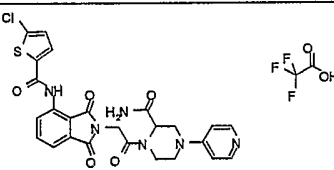
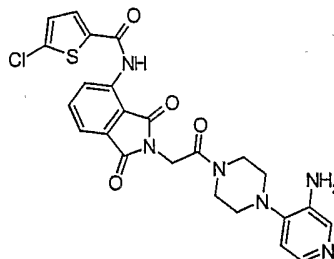
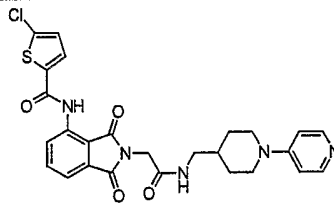
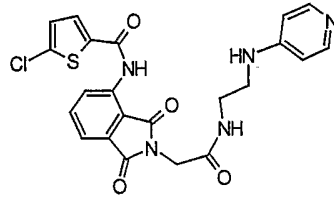
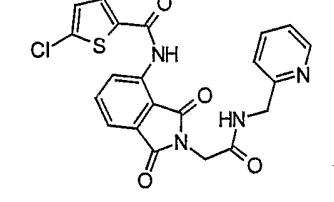
25

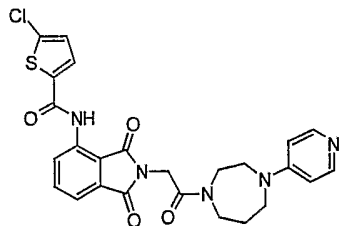
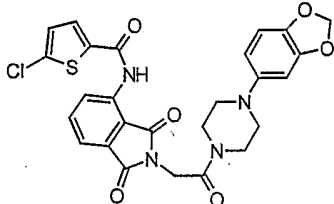
Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
6		237

Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
7		203
8		136
9		169 (Z)
10		209
11		Öl MS: 527.1 (M+H)
12		277

Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
13		242
14		241
15		Öl MS: 532 (M+H)
16		124
17		189
18		Öl MS: 527 (M+H)

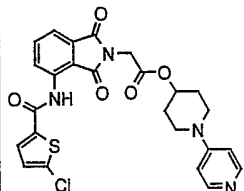
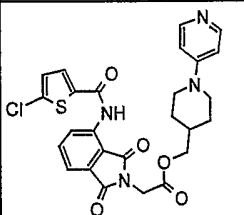
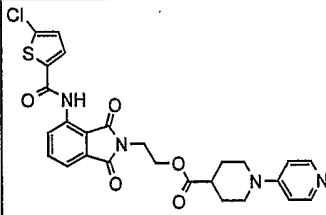
Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
19		122
20		104
21		230
22		158
23		Öl MS: 524.2 (M+H)
24		220

Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
25		Öl MS: 567.1 (M+H)
26		Öl MS: 553 (M+H)
27		178
28		256
29		> 277 Rf (SiO ₂ , Toluol:Ethanol 4:1) 0.82
30		229 Rf (SiO ₂ , Toluol:Ethanol 4:1) 0.66

Beispiel	Struktur	Smp. [°C]
31		Öl MS: 524.3 (M+H)
32		203

Folgende Ester können ebenfalls auf analoge Weise mittels EDCI, HOBT, DIEA erhalten werden:

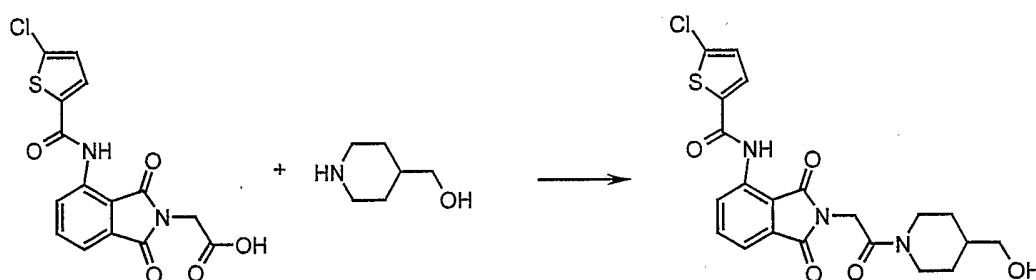
5

Beispiel	Struktur	Edukt	Ausbeute [%]	Rf (SiO ₂)	Smp. [°C]
33		1-(4-Pyridyl)-4-piperidinol [US4968704]	32	0.27 Tol/EtOH = 1:1	229
34		1-(4-Pyridyl)-4-piperidinmethanol [US4968704]	44	0.36 Tol/EtOH = 1:1	Öl
35		1-(4-pyridyl)-piperidin-4-carbonsäure [Tetrahedron 1988, 44, 7095]	83.7	0.22 Tol/EtOH = 4:1	124

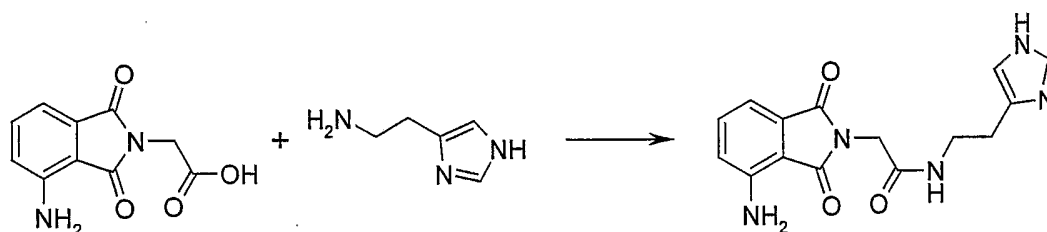
Beispiel 36

Analog erhält man **5-Chloro-N-(2-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidino]-2-oxoethyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

Smp. 198°C, R_f (SiO₂, Toluol/Essigester = 1:1): 0.79.

**Beispiel 37**

2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid

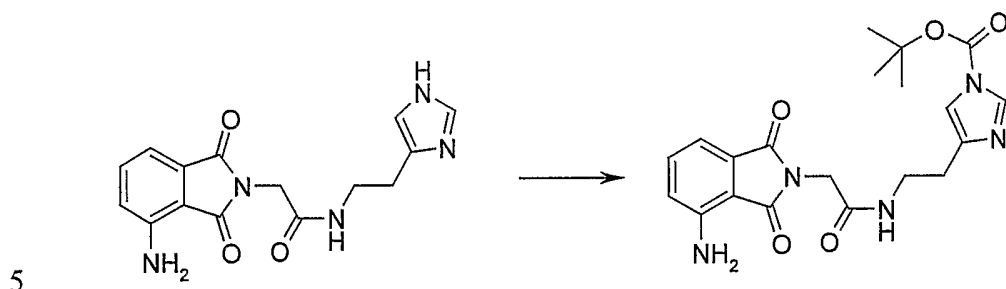


981 mg (4.455 mmol) (4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)essigsäure (Caswell, Atkinson; *J. Org. Chem.*; 29; 1964; S. 3151) werden in 50 ml Dichlormethan suspendiert. 902 mg (4.9 mmol) Histamin Dihydrochlorid, 1.025 g (5.35 mmol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 722 mg (5.35 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 3.1 ml (22.3 mmol) Triethylamin werden hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt und filtriert. Der so erhaltene Feststoff wird in Dichlormethan/Methanol gelöst, filtriert, und das Filtrat wird eingeengt, wobei 539 mg (39 % d. Th.) des Produkts erhalten werden.

MS = 314 (M+H), LC (Methode 4): rt = 1.19 min.

Beispiel 38

tert.-Butyl-4-(2-{{[(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)acetyl]-amino}ethyl)-1*H*-imidazol-1-carboxylat

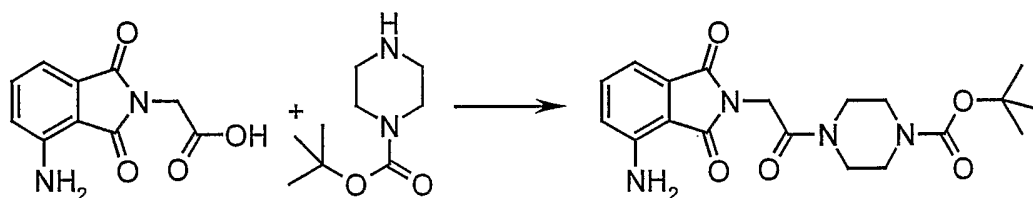


490 mg (1.56 mmol) 2-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-*N*-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]acetamid werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0.65 ml (4.69 mmol) Triethylamin, 19 mg (0.16 mmol) 4-DMAP und 375.5 mg (1.72 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Essigsäureethylester verdünnt und mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Es werden 642 mg (99 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS = 414 (M+H), 314 (M+H - tert.-BuCO₂).

15 **Beispiel 39**

tert.-Butyl-4-[(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat



2 g (9.08 mmol) (4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)essigsäure, 1.692 g (9.08 mmol) tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 1.916 g (10 mmol) *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid, 1.35 g (10 mmol) 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol und 3.8 ml (27 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Dichlormethan über Nacht bei RT gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit ges. wässr.

- 50 -

NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (3.05 g) kann ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden oder ggf. zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert werden (CH₂Cl₂/EtOH = 1/0 bis 2/1 + 0.1% konz. wässrige Ammoniaklösung).

5 MS = 389 (M+H), LC (Methode 6): rt = 3.57 min.

Analog wurden dargestellt:

Beispiel 40

10 Aus 3-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propansäure (Caswell, Yang; *J. Chem. Eng. Data*; 13; 1968; S. 291) und tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat: **tert.-Butyl-4-[3-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propanoyl]-1-piperazincarboxylat**

MS = 403 (M+H), LC (Methode 6): rt = 3.58 min.

15

Beispiel 41

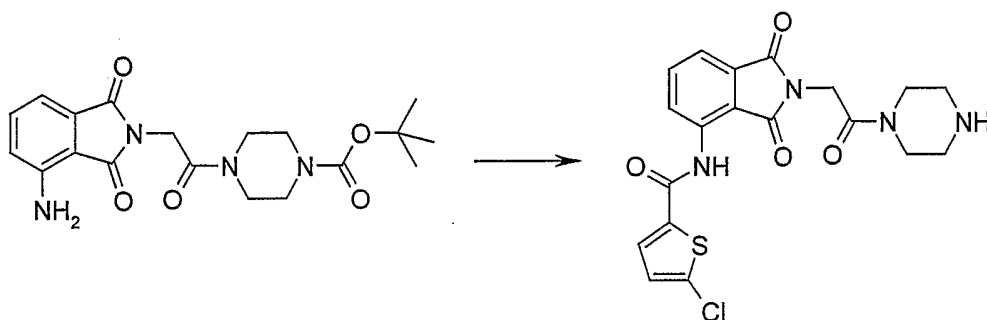
Aus 3-(4-Amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propansäure und Morpholin:

4-Amino-2-[3-(4-morpholinyl)-3-oxopropyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dion

20 MS = 304 (M+H), LC (Methode 6): rt = 2.57 min.

Beispiel 42

5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-oxo-2-(1-piperazinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid



25

- 51 -

2.29 g (5.26 mmol) tert.-Butyl-4-[(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)acetyl]-1-piperazincarboxylat werden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 1.143 g (6.31 mmol) 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid und 67 mg (0.55 mmol) 4-DMAP versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 50°C erwärmt, dann werden
5 weitere 500 µl 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid zugegeben, und es wird für 3 h bei 50°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt werden
10 (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässrige Ammoniaklösung).

Das Produkt der Acylierung wird in 150 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C langsam mit einem Gemisch von 10 ml Trifluoressigsäure und 40 ml Methylenchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt
15 und über Nacht gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, und das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässrige Ammoniaklösung = 20/1/0.05). Es werden 1.17 g (51 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS = 433 (M+H), LC (Methode 4): rt = 3.01 min.

20

Analog wurden durch Umsetzung mit 5-Chlor-2-thiophencarbonsäurechlorid und gegebenenfalls anschliessende Abspaltung der tert.-Butoxycarbonylschutzgruppe folgende Verbindungen erhalten:

25 **Beispiel 43**

Aus tert.-Butyl-4-(2-{[(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)acetyl]amino}ethyl)-1*H*-imidazol-1-carboxylat:

5-Chloro-*N*-[2-(2-{[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]amino}-2-oxoethyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid

30 MS = 458 (M+H), LC (Methode 6): rt = 2.86 min.

Beispiel 44

Aus tert.-Butyl-4-[3-(4-amino-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propanoyl]-1-piperazincarboxylat:

5 **5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[3-oxo-3-(1-piperazinyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

MS = 447 (M+H), LC (Methode 4): rt = 3.06 min.

Beispiel 45

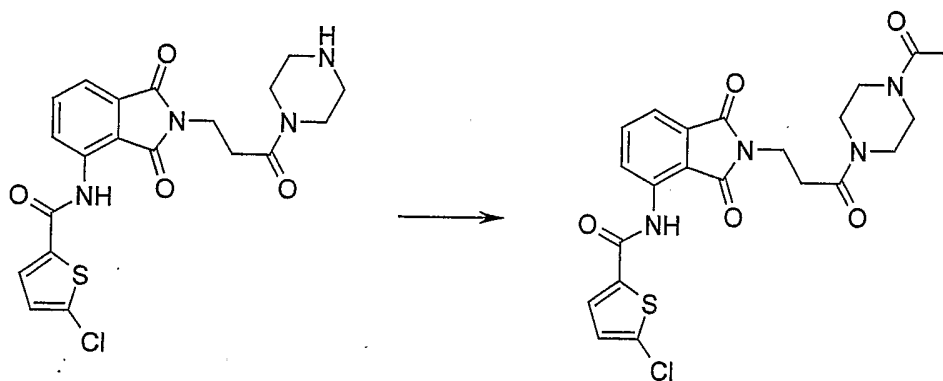
Aus 4-Amino-2-[3-(4-morpholiny)-3-oxopropyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dion:

10 **5-Chloro-*N*-{2-[3-(4-morpholiny)-3-oxopropyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

MS = 448 (M+H), RT (Methode 5) = 4.11 min.

Beispiel 46

15 ***N*-{2-[3-(4-Acetyl-1-piperazinyl)-3-oxopropyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

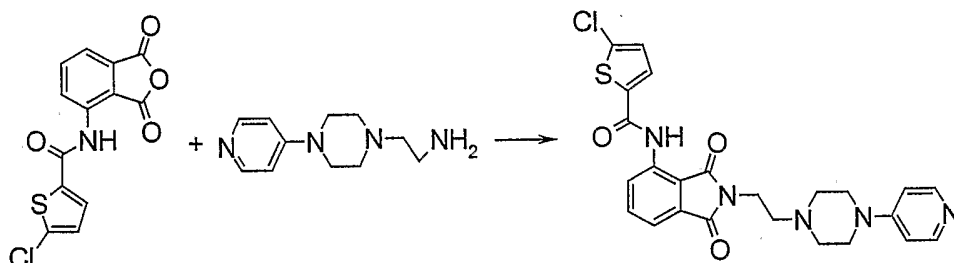


90 mg (0.2 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[3-oxo-3-(1-piperazinyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 41 mg (0.4 mmol) Triethylamin werden in 10 ml THF gelöst und mit 20.6 mg (0.2 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es werden 81 mg (82 % d. Th.) des Produkts erhalten.

MS = 489 (M+H), RT (Methode 6) = 3.82 min.

Beispiel 47

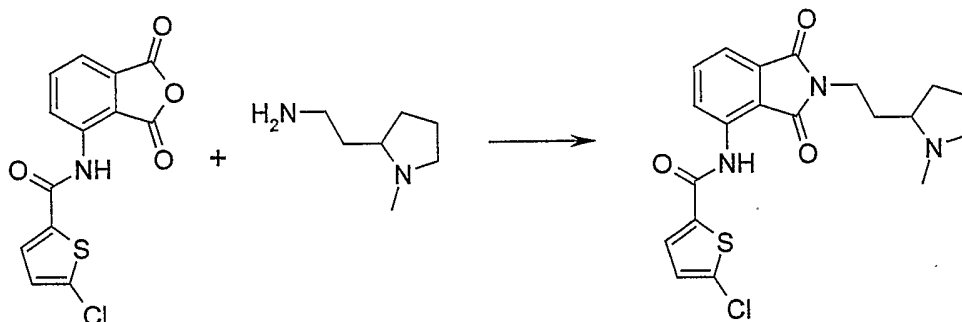
5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid



- 5 310 mg (1 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-thiophencarboxamid und 0.64 g (1 mmol) 2-[4-(4-Pyridinyl)piperazino]ethylamin (erhältlich durch Erhitzen von 4-Chlorpyridin mit Aminoethylpiperazin oder gemäß Ger. Off. 2024350) werden über Nacht in 40 ml Eisessig gekocht. Nach Zugabe von 340 mg 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-thiophencarboxamid wird nochmals 24 h gekocht, anschließend im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt, die wässrige Phase viermal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Na₂SO₄ getrocknet, mit Kieselgel versetzt und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester -> Toluol/Ethanol-Gradienten erhält man 140 mg (28.2 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 168°C und R_f (SiO₂, Toluol/Ethanol = 1:1) = 0.28.
- 10
- 15

Beispiel 48

5-Chloro-*N*-(2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidiny)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid



20

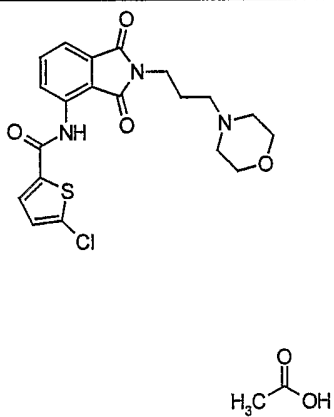
- 50 mg (0.16 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-thiophencarboxamid und 20.8 mg (0.16 mmol) 2-(1-Methyl-2-pyrrolidiny)ethylamin

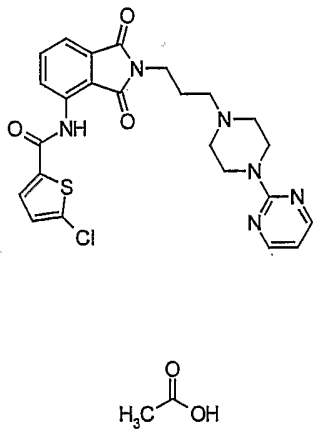
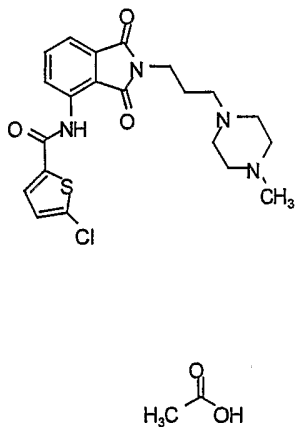
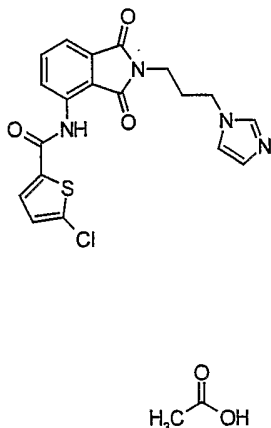
werden in 2 ml Dioxan gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Entfernen des Lösemittels im Vakuum ergibt 65 mg (97 % d. Th.) des gewünschten Produkts.

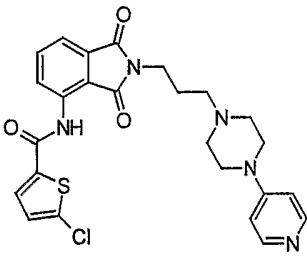
MS = 418 (M+H); rt (Methode 5) = 2.36 min.

- 5 Alternativ kann die Reaktion auch in Essigsäure als Lösemittel bei Rückflusstemperatur durchgeführt werden. Das Produkt kann gegebenenfalls durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOH/konz. wässr. NH₃-Lsg. Gemische) gereinigt werden.

- 10 Analog wurden durch Umsetzung des Anhydrids mit den entsprechenden primären Aminen folgende Verbindungen erhalten (2-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propylamin und 2-[4-(4-Pyridinyl)-1-piperazinyl]propylamin können analog zu He, Woodruff, Brodbeck; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**; 7; 18; S. 2399-2402 dargestellt werden):

Beispiel	Struktur	MS (M+H)	LC-Retentionszeit (Methode)
49		434	2.88min (5)

Beispiel	Struktur	MS (M+H)	LC-Retentionszeit (Methode)
50		511	3.00 min (6)
51		447	2.75 min (6)
52		415	2.93 min (6)

Beispiel	Struktur	MS (M+H)	LC-Retentionszeit (Methode)
53		510	2.49 min (5)

analog wurden erhalten:

Beispiel 54

- 5 **tert.-Butyl-4-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butylcarbamat**

MS = 478 (M+H), LC (Methode 4): rt = 5.74 min.

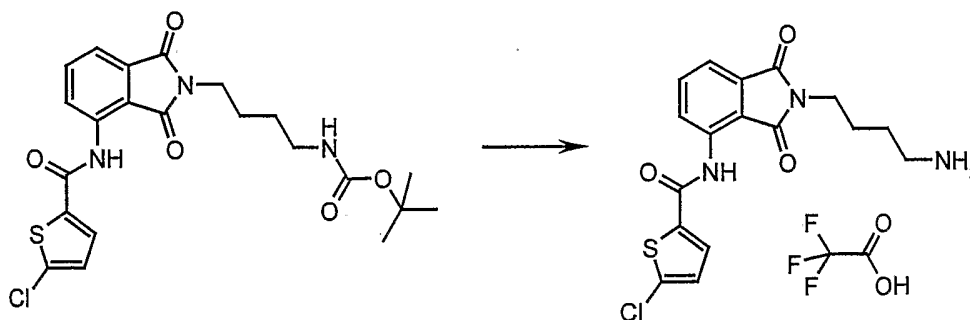
Beispiel 55

- 10 **tert.-Butyl-6-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)hexylcarbamat**

MS = 506 (M+H), LC (Methode 4): rt = 6.32 min.

Beispiel 56

- 15 **N-[2-(4-Aminobutyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoroacetat**



- 57 -

3.53 g (7.39 mmol) tert.-Butyl-4-(4-{{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butylcarbamate werden in 150 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 10 ml Trifluoressigsäure in 50 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt und der ölige Rückstand über Nacht bei 5°C gelagert. Der nun teilweise kristalline Rückstand wird mit Dichlormethan und wenig Ethanol versetzt und filtriert. Es werden 3.44 g (95 % d. Th.) des gewünschten Produkts als Feststoff erhalten.

MS = 378 (M+H), LC (Methode 4): rt = 3.01 min.

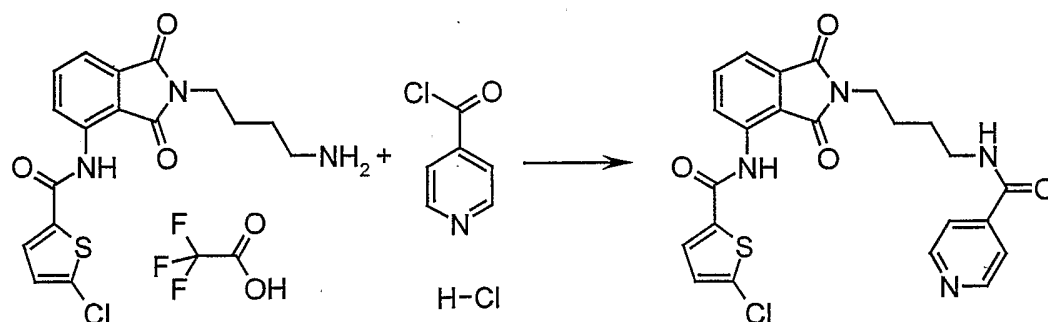
Beispiel 57

Analog wurde durch Umsetzung von tert.-Butyl-6-(4-{{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)hexylcarbamate mit Trifluoressigsäure *N*-[2-(6-Aminohexyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoroacetat erhalten.

MS = 406 (M+H), LC (Methode 4): rt = 3.23 min.

Beispiel 58

N-[4-(4-{{[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)butyl]isonicotinamid



40 mg (0.08 mmol) *N*-[2-(4-Aminobutyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoroacetat werden in 2 ml THF mit 25 mg (0.24 mmol) Triethylamin und einer katalytischen Menge 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Dann werden bei 0°C 17.4 mg (0.10 mmol) Isonicotinsäurechlorid Hydrochlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt, 3 h bei RT

gerührt und dann für 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit wässr. ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂/EtOH = 50/1). Es werden 18.5 mg (47 % d. Th.) des gewünschten Produkts erhalten.
MS = 483 (M+H), LC (Methode 4): rt = 3.75 min.

Beispiel 59

***tert*-Butyl 4-hydroxytetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat**



10

Zu einer eisgekühlten Lösung von 5 g (49.4 mmol) 4-Hydroxypiperidin in 50 ml 1,4-Dioxan werden 12.11 g (54.4 mmol) Di-*tert*.-butyl-dicarbonat (Boc-Anhydrid) und 54.3 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung (über 20 min) gegeben. Nach 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingengt und die auf pH ca. 6 eingestellte wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 10.12 g (99 % der Theorie); MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 202 (M+H, 82), 102 (100); LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.11 (100).

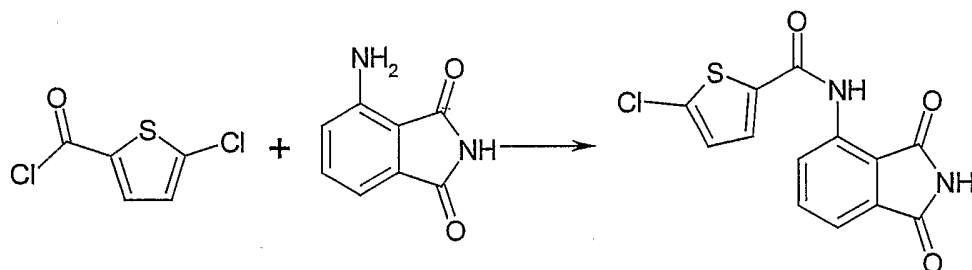
20

Beispiel 60

Auf analoge Weise lässt sich ausgehend von 4-Hydroxyethylpiperidin *tert*-Butyl-4-(2-hydroxyethyl)tetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat darstellen.

MS (DCI, NH₄): 230 (M+H, 70), 130 (100); HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.72 (88).

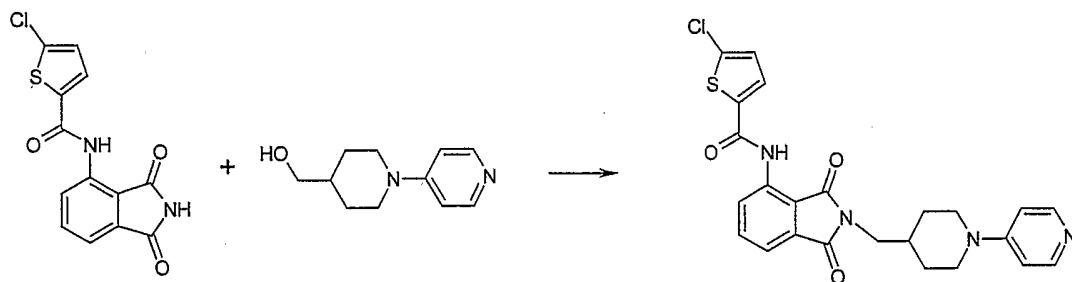
25

Beispiel 61**5-Chlor-N-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

Man löst 7.8 g (43.7 mmol) 3-Aminophthalsäureimid bei 0°C unter Rühren in
 5 200 ml Pyridin. Anschließend gibt man innerhalb von 5 min 5-Chlor-2-thiophen-
 carbonsäurechlorid (erhalten durch Kochen von 5-Chlor-2-thiophencarbonsäure in
 SOCl₂) hinzu. Man rührt bei RT unter DC-Kontrolle nach, wobei aus der zunächst
 klaren Lösung ein Brei wird. Man gibt nochmals 200 ml THF hinzu und rührt über
 Nacht bei RT.

10

Anschließend wird der Ansatz in 500 ml Wasser gegeben und mit Essigester
 extrahiert. In der wässrigen Phase verbleiben noch größere Mengen an schwer-
 löslichen Kristallen, die abgesaugt werden. Man löst die Kristalle in 200 ml THF und
 trocknet mit MgSO₄. Die einrotierte Lösung wird nochmals mit Ether verrieben und
 15 abgesaugt. Es werden 3.5 g (26.4 % d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

Beispiel 62**5-Chloro-N-(1,3-dioxo-2-[[1-(4-pyridinyl)-4-piperidinyl]methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid**

20

1-(4-Pyridyl)-4-piperidinmethanol (US 4968704) (211.5 mg, 1.1 mmol), 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid (306.7 mg, 1 mmol), Triphenylphosphin (1049 mg, 4 mmol) werden in 40 ml THF vorgelegt und mit Diethylazodicarboxylat (DEAD) (696.6 mg, 4 mmol, 0.63 ml) versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, dampft den Ansatz ein, löst den Rückstand in Ethanol, versetzt mit Kieselgel, dampft nochmals ein und trägt den Rückstand auf eine Kieselgelsäule auf. Nach Elution mit Toluol/Essigester und Toluol/Ethanol (25:1)-Gemischen erhält man eine Hauptfraktion mit R_f (SiO_2 , Toluol/Ethanol = 4:1) = 0.19. Sie wird eingedampft, mit Ethanol behandelt, und die entstandenen Kristalle (112 mg, 23.3 % d. Th.) werden abgesaugt. Smp.: 123 °C (Zers.).

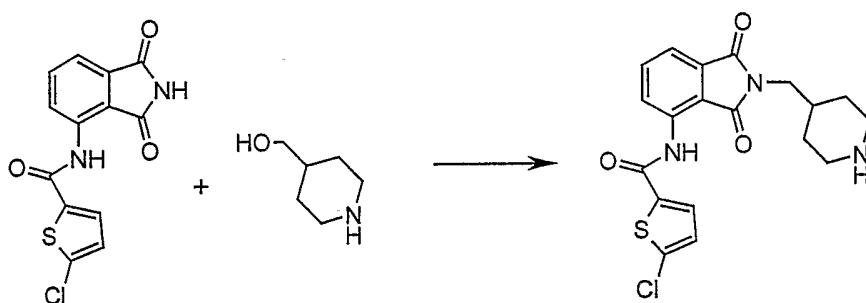
Analog erhält man:

Beispiel 63

5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[1-(4-pyridinyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid
Smp. 214°C, R_f (SiO_2 , Toluol-Ethanol 1:1): 0.4.

Beispiel 64

5-Chloro-*N*-[1,3-dioxo-2-(4-piperidinylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid



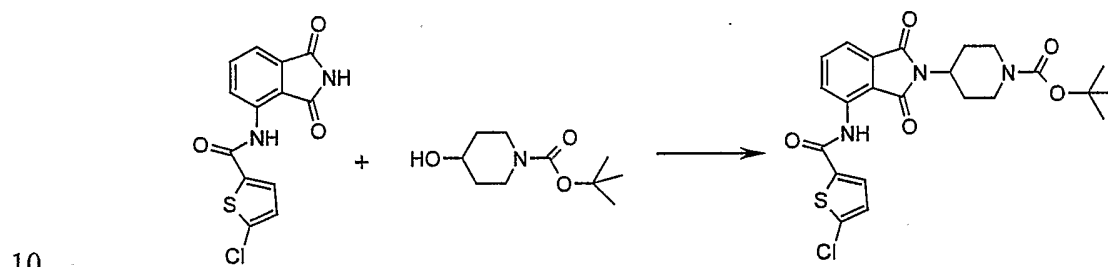
Zu einer Suspension von 670 mg (2.18 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid, 314 mg (2.73 mmol) 4-Hydroxymethylpiperidin und 716 mg (2.73 mmol) Triphenylphosphin in 8.7 ml absolutem THF werden bei Raumtemperatur tropfenweise 0.43 ml (2.73 mmol) Diethylazodi-

- 61 -

carboxylat (DEAD) gegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird die Mischung eingeeengt, der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel (Gradient: von Dichlormethan-Methanol 95:5 zu Dichlormethan-Methanol-Triethylamin 9:1:0.1) getrennt. Ausbeute: 430 mg (41.5 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 60), 145 (100); LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.02 (84).

Beispiel 65

***tert*-Butyl-4-(4-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)tetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat**



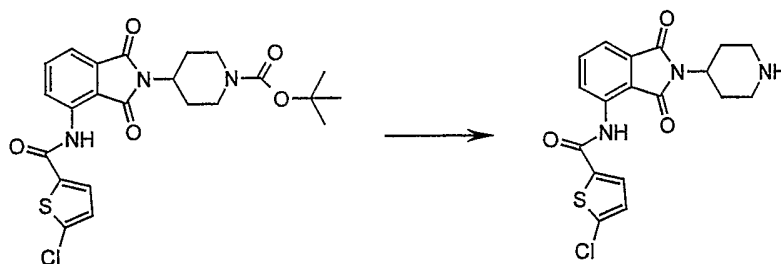
Zu einer Suspension von 150 mg (0.49 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid, 148 mg (0.73 mmol) *tert*-Butyl-4-hydroxy-tetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat und 199 mg (0.76 mmol) Triphenylphosphin in 1.95 ml absolutem THF werden tropfenweise bei Raumtemperatur 0.12 ml (0.76 mmol) Diethylazodicarboxylat (DEAD) gegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird die Mischung eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemisch) getrennt und das Produkt isoliert. Ausbeute 184 mg (76.8 % der Theorie); MS (LC-MS): m/z (%) = 279 (M+H, 100); LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.88 (98.9).

20

Beispiel 66

5-Chloro-*N*-[1,3-dioxo-2-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid

- 62 -



Zu einer eisgekühlten Mischung von 1.82 g (3.71 mmol) *tert*-Butyl-4-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)tetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat in 50 ml Chloroform werden 50 ml einer Mischung von TFA und Wasser (9:1) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt, und die Mischung wird 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor eingeeengt wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Rohprodukt kann durch Kristallisation mit Ether weiter aufgereinigt werden.

Ausbeute: 1.185 g (78 % der Theorie); MS (DCI, NH₄): *m/z* (%) = 390 (M+H, 100).

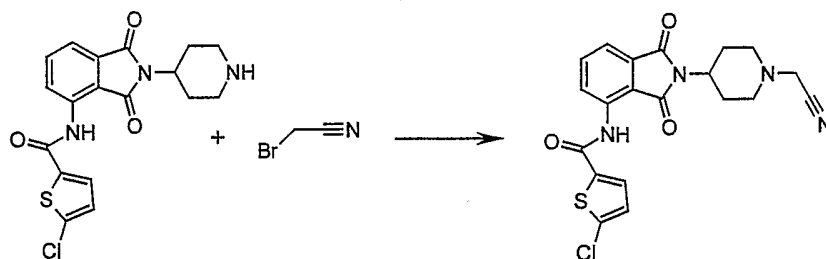
Beispiel 67

Auf analoge Weise wurde **5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidiny)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid** ausgehend von *tert*-Butyl-4-[2-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]tetrahydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat erhalten.

MS (ESI): *m/z* (%) = 418 (M+H, 100); HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 3.82 (78).

Beispiel 68

5-Chloro-*N*-{2-[1-(cyanomethyl)-4-piperidiny]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid



Eine Mischung aus 100 mg (0.26 mmol) 5-Chloro-*N*-[1,3-dioxo-2-(4-piperidiny)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid, 0.022 ml (0.31 mmol) α -Bromacetonitril und 0.072 ml (0.51 mmol) Triethylamin werden in 2.5 ml DMF bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird eingeeengt, der Rückstand mit 5 Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Das Produkt wird mit Ether kristallisiert, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Alternativ kann eine Reinigung durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol-Gemische) erfolgen.

10 Ausbeute: 92.2 mg (83.8 % der Theorie); MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 429 (M+H, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.51 (100).

Auf analoge Weise können ausgehend von den entsprechenden Amin-Derivaten und α -Bromacetonitril folgende Verbindungen dargestellt werden:

15

Beispiel 69

5-Chloro-*N*-(2-{[1-(cyanomethyl)-4-piperidiny]methyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 443 (M+H, 12), 416 (100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (97).

Beispiel 70

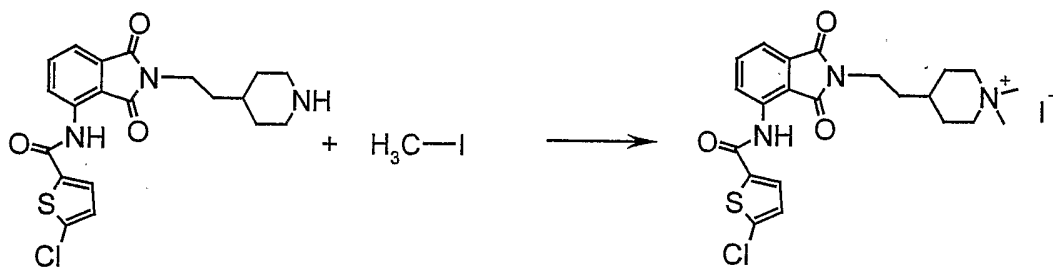
5-Chloro-*N*-(2-{2-[1-(cyanomethyl)-4-piperidiny]ethyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

25 MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 457 (M+H, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.49 (95).

Beispiel 71

4-[2-(4-{[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl)-1,1-dimethylpiperidiniumjodid

- 64 -



50 mg (0.12 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 2 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 0.025 ml *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt und mit einem Überschuss

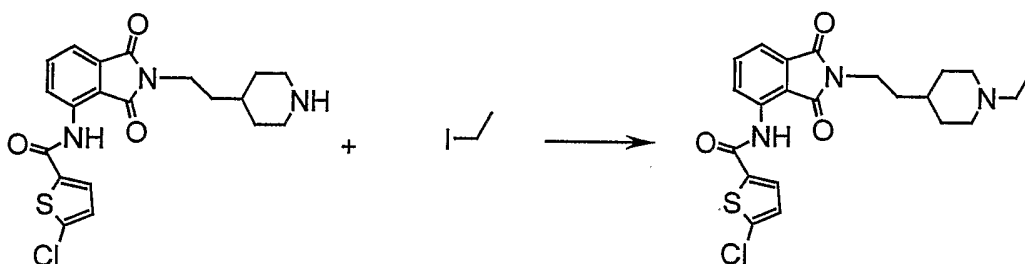
5 Methyljodid behandelt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt. Der unlösliche Feststoff wird abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 51.5 mg (74.8 % der Theorie); LC-MS (Methode 1): *rt* (%) = 3.02 (84), *m/z* (%) = 446 ($M^+ - I$, 100).

10

Beispiel 72

5-Chloro-*N*-{2-[2-(1-ethyl-4-piperidinyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid

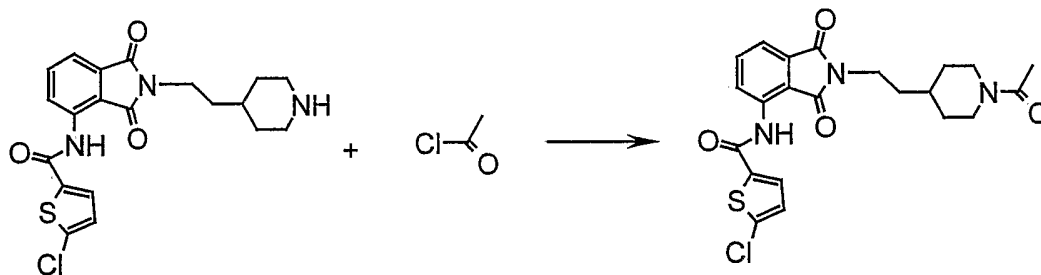


15 50.1 mg (0.12 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 1 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 25 μ l (0.144 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin und 10 μ l (0.12 mmol) Jodethan versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach Einengen an Silicagel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 97:3).

20 Ausbeute: 5.6 mg (10.5 % der Theorie); LC-MS (Methode 1): *rt* (%) = 3.09 (95); *m/z* (%) = 446 ($M+H$, 100).

Beispiel 73

***N*-{2-[2-(1-Acetyl-4-piperidiny)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



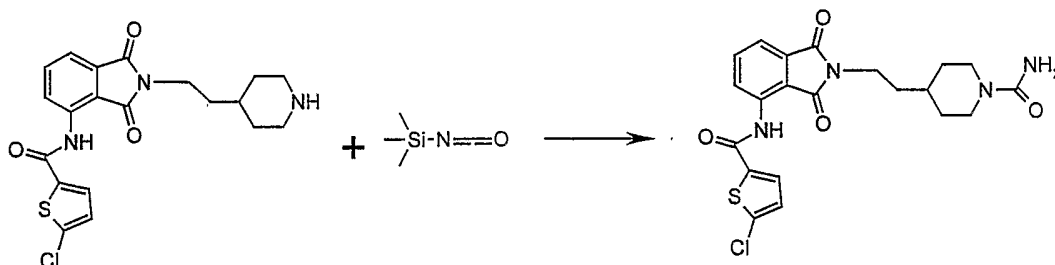
- 5 Zu einer Lösung von 50 mg (0.12 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 0.1 ml Pyridin in 1 ml absolutem Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 17 μ l (0.24 mmol) Acetylchlorid getropft. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird die Mischung mit einigen Tropfen Wasser versetzt und mit Dichlormethan verdünnt. Es wird mit gesättigter
- 10 Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 41.8 mg (76 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 482 ($M+Na$, 18), 460 ($M+H$, 45); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.92 (94).

15

Beispiel 74

4-[2-(4-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxamid



- 20 Zu einer Suspension von 50 mg (0.12 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid in 2.5 ml absolutem Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.18 ml Trimethylsilyliso-

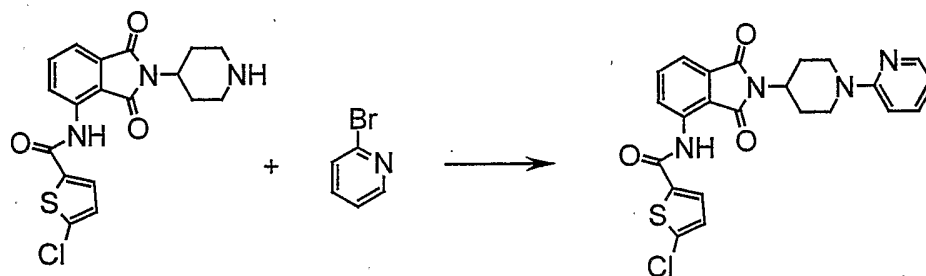
cyanat getropft. Es wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor nach Einengen an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 97:3) chromatographiert wird.

Ausbeute: 31.1 mg (56.4 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 483 (M+Na, 8), 461 (M+H, 15), 444 (45); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.60 (85).

5

Beispiel 75

5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid



10 100 mg (0.257 mmol) 5-Chloro-*N*-[1,3-dioxo-2-(4-piperidinyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid und 0.05 ml (0.513 mmol) 2-Brompyridin werden in 0.5 ml Pyridin 48 h bei 110°C gerührt. Das Gemisch wird eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Mittels präparativer RP-HPLC wird das Produkt isoliert.

Ausbeute: 15 mg (12.5 % der Theorie); MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 467 (M+H, 100);

15 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.6 (100).

Beispiel 76

Auf analoge Weise lässt sich **5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{2-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid** ausgehend von 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 2-Brompyridin darstellen.

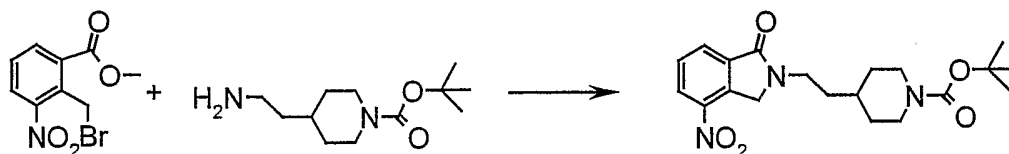
20

MS (ESI): m/z (%) = 914 (M+H, 15); HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.79 (93).

Beispiel 77

25 ***tert*-Butyl-4-[2-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidin-carboxylat**

- 67 -



2.7 g (9.81 mmol) 2-(Bromomethyl)-3-nitrobenzoesäuremethylester (*J. Org. Chem.*, **1999**, 9731-9734) und 2.25 g (9.81 mmol) *tert*-Butyl-4-(2-aminoethyl)-1-piperidincarboxylat (*J. Med. Chem.*, **1997**, 1779-1788) werden in 45 ml absolutem DMF gelöst, mit 2.05 ml Triethylamin versetzt und 2 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt. Die organische Phase wird in Dichlormethan aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel gereinigt.

Ausbeute 1.96 g (51.3 % der Theorie); MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 390 (M+H, 10), 290 (100); HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.57 (100).

Beispiel 78

tert-Butyl-4-[2-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat

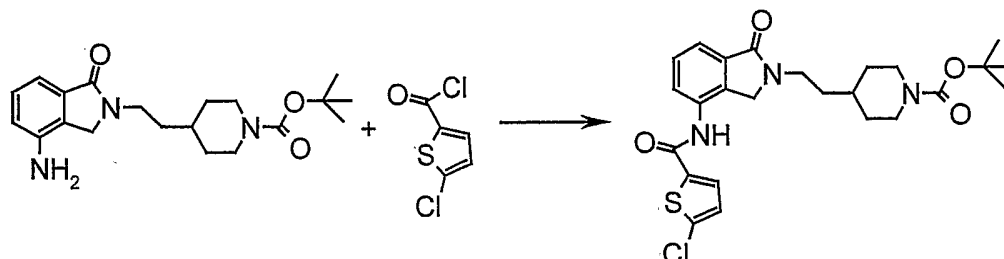


Zu einer Mischung von 2.1 g (5.4 mmol) *tert*-Butyl-4-[2-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat in 25 ml Methanol werden 450 mg Pd/C (10%) gegeben. Die Mischung wird 2 h bei Normaldruck unter Wasserstoffatmosphäre gerührt und nach Filtration über Celite eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenfiltration an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.72 g (88.7 % der Theorie); MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 377 (M+NH₄, 100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.79 (100).

Beispiel 79

***tert*-Butyl 4-[2-(4-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat**

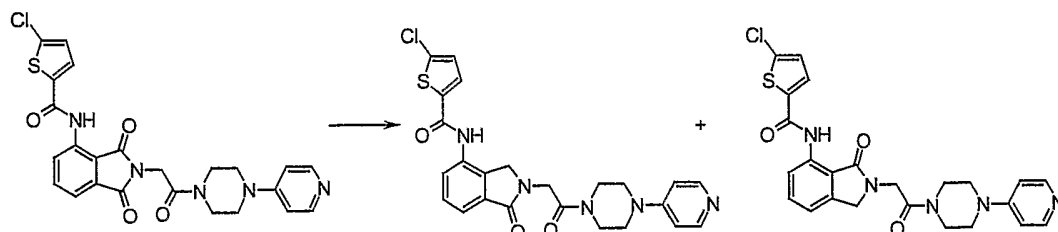


- 5 Zu einer Suspension von 1.48 g (4.12 mmol) *tert*-Butyl-4-[2-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat, 1.7 ml (20.6 mmol) Pyridin und 25 mg (0.206 mmol) 4-DMAP in 21 ml absolutem THF werden bei 0°C 0.97 g (5.35 mmol) 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid getropft. Die Mischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Konzentrieren
- 10 wird die Reaktionsmischung durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 97:3) getrennt.

Ausbeute: 1.95 g (94 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 15), 447 (28), 404 (100); HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.98 (95).

15 **Beispiel 80**

5-Chloro-*N*-(1-oxo-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid und von 5-Chloro-*N*-(3-oxo-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid



20

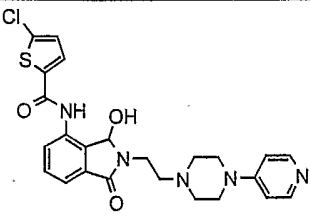
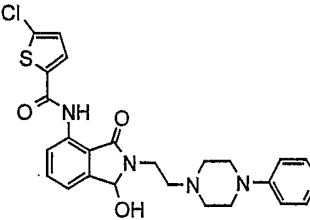
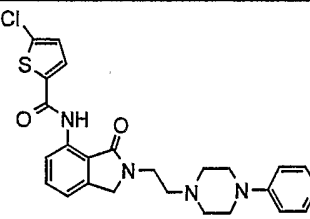
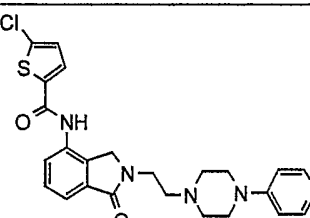
Zu einer Lösung von 1.5 g (2.94 mmol) 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid in 60 ml Methanol gibt man 134 mg (3.53 mmol) Natriumborhydrid und rührt 2 Stun-

den bei Raumtemperatur. Die erhaltene Lösung von **5-Chloro-N-(3-hydroxy-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid** [¹H-NMR: 3.6-3.9 (m, 8H), 4.22 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 10.3 (s, 1H), 13.5 (s, 1H)] und **5-Chloro-N-(1-hydroxy-2-{2-oxo-2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid** [¹H-NMR: 3.6-3.9 (m, 8H), 4.22 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.25-8.32 (m, 3H), 11.0 (s, 1H), 13.41 (s, 1H)] wird mit 2N HCl versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingedampft (0.35 g) und die in der wässrigen und organischen Phase unlöslichen Kristalle absaugt (0.5 g). Zu 0.5 g dieser Mischung in 10 ml Methylenchlorid gibt man 1.336 g Trifluoressigsäure, gefolgt von 0.341 g (2.93 mmol) Triethylsilan, und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend dampft man den Ansatz im Vakuum komplett ein und chromatographiert den Rückstand auf RP8-Kieselgel mit einer 4:1 bis 1:1 Mischung von Wasser und Acetonitril.

Man erhält die beiden Isomere, wobei die zuerst eluierende Verbindung das Trifluoracetat des **1-Oxo-Isomers** darstellt: ¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ = 3.6-3.9 (m, 8H), 4.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 10.52 (s, 1H), 13.50 (breites s, 1H).

3-Oxo-Isomer (Trifluoracetat): ¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ = 3.6-3.9 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.3 (d, 2H), 11.23 (s, 1H), 13.58 (breites s, 1H).

Analog erhält man aus 5-Chloro-N-(1,3-dioxo-2-{2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]ethyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid durch NaBH₄-Reduktion und gegebenenfalls anschließende Triethylsilan/TFA-Reduktion die TFA-Salze folgender Verbindungen, wobei zuerst Triethylsilan und dann TFA hinzugegeben wurde:

Beispiel	Struktur	MS
81		498 (M+H)
82		498 (M+H)
83		482 (M+H)
84		482 (M+H)

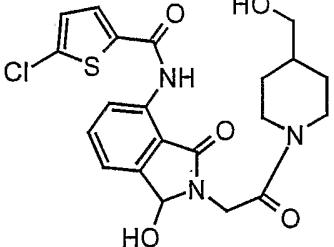
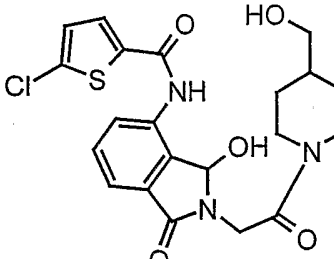
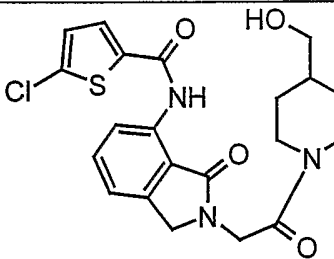
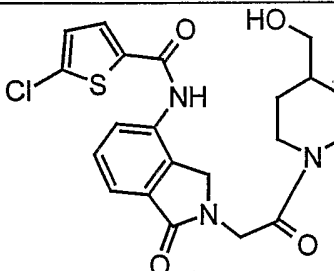
5 Analog erhält man aus 5-Chloro-N-(1,3-dioxo-2-{3-oxo-3-[4-(4-pyridinyl)piperazino]propyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid durch NaBH₄-Reduktion und gegebenenfalls anschließende Triethylsilan/TFA-Reduktion die TFA-Salze folgender Verbindungen, wobei zuerst Triethylsilan und dann TFA hinzugegeben wurde:

- 71 -

Beispiel	Struktur	¹ H-NMR bzw. Schmelzpunkt
85		2.65-2.8 (m, 1H), 2.8-2.9 (m, 1H), 3.55-3.8 (m, 10H), 6.1 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.3 (d, 2H), 10.31 (s, 1H), 13.49 (s, 1H)
86		2.6-2.75 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 10H), 5.95 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 11.05 (s, 1H), 13.42 (s, 1H)
87		2.7-2.85 (m, 2H), 3.55-3.85 (m, 10H), 4.5 (s, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.5-7.65 (m, 3H), 7.9 (d, 1H), 8.3 (d, 2H), 10.6 (s, 1H), 13.55 (s, 1H)
88		Smp. 118°C

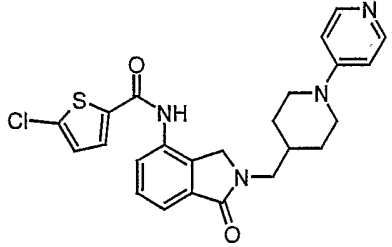
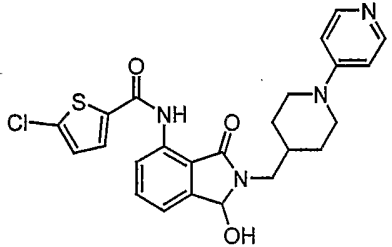
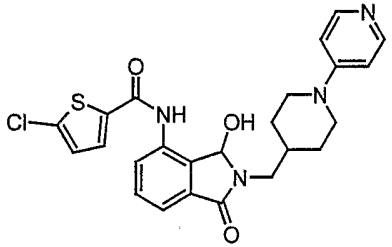
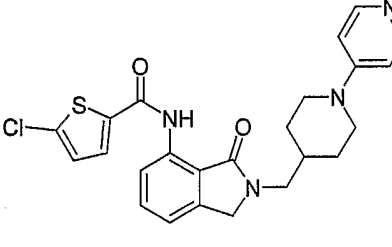
Durch Reduktion von 5-Chloro-N-(2-{2-[4-(hydroxymethyl)piperidino]-2-oxoethyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid mit NaBH₄ und gegebenenfalls anschließend mit Triethylsilan/TFA erhält man folgende Verbindungen:

- 72 -

Beispiel	Struktur	Schmelzpunkt bzw. Rf-Wert
89		Smp. 233°C
90		Smp. 234°C (Zers.)
91		Rf=0.43 (SiO ₂ , Tol/EtOH 4/1)
92		Smp. 209°C; Rf=0.34 (SiO ₂ , Tol/EtOH 4/1)

Aus 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2-{{[1-(4-pyridinyl)-4-piperidinyl]methyl}-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid erhält man durch Reduktion mit NaBH₄ und anschließend gegebenenfalls mit Triethylsilan/TFA die folgenden Verbindungen:

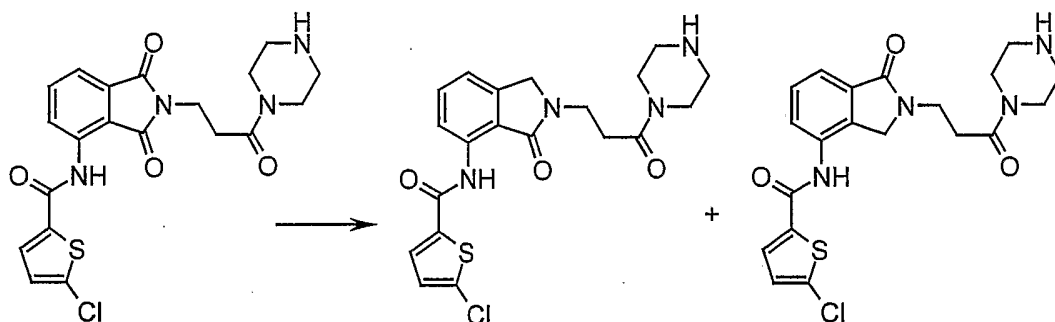
- 73 -

Beispiel	Struktur	MS / Rf-Wert
93	 TFA-Salz	MS: 467 (M+H)
94	 TFA-Salz	Rf=0.23 (SiO ₂ , Tol/EtOH 1/1)
95	 TFA-Salz	Rf=0.23 (SiO ₂ , Tol/EtOH 1/1)
96		MS: 467 (M+H)

Beispiel 97

5-Chloro-*N*-{3-oxo-2-[3-oxo-3-(1-piperazinyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 5-Chloro-*N*-{1-oxo-2-[3-oxo-3-(1-piperazinyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid

- 74 -

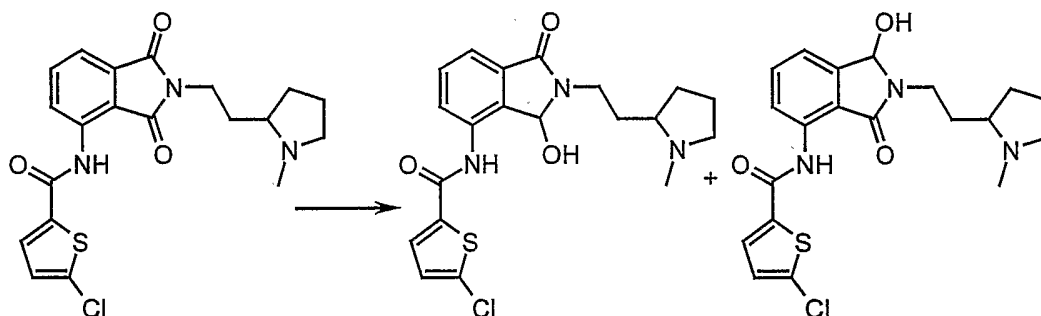


- 511 mg (1.14 mmol) 5-Chloro-*N*-{1,3-dioxo-2-[3-oxo-3-(1-piperazinyl)propyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 30 ml Methanol suspendiert und mit 216 mg (5.72 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, dann vorsichtig mit 2 N Salzsäure angesäuert, 20 min gerührt, mit 2 N Natronlauge basisch gestellt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.
- 10 Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1.07 g (9.36 mmol) Trifluoressigsäure und 181 mg (1.56 mmol) Triethylsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässr. Ammoniak}$ = 20/1/0.01 bis 5/1/0.01).
- 15 Es werden 170 mg des **3-Oxo-Isomers** (MS = 433 (M+H), rt (Methode 5) = 2.86 min) und 168 mg des **1-Oxo-Isomers** (MS = 433 (M+H), rt (Methode 5) = 2.47 min) erhalten.

Beispiel 98

- 20 **5-Chloro-*N*-{3-hydroxy-2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid** und **5-Chloro-*N*-{1-hydroxy-2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

- 75 -



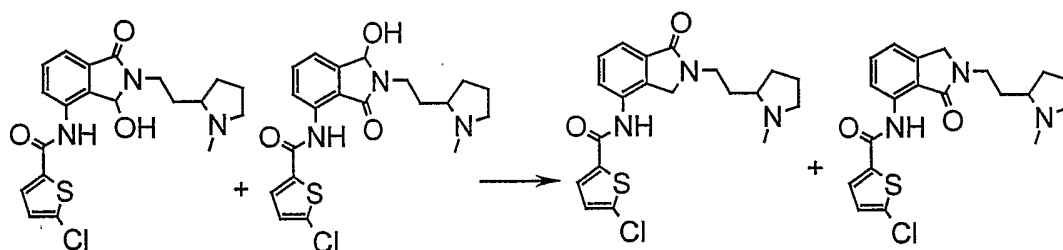
553 mg (1.32 mmol) 5-Chloro-*N*-{2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 20 ml Methanol gelöst und mit 250 mg (6.62 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 4 h Rühren bei
 5 RT wird das Reaktionsgemisch mit 2 N Salzsäure vorsichtig angesäuert, 20 min intensiv gerührt, mit 2 N Natronlauge basisch gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt.

Es werden 545 mg (97 % d. Th.) des Produktes als Isomerengemisch erhalten.

10 MS = 420 (M+H), LC (Methode 6): rt = 2.41 min und 2.75 min.

Beispiel 99

5-Chloro-*N*-{2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 5-Chloro-*N*-{2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid



530 mg (1.26 mmol) eines Isomerengemisches von 5-Chloro-*N*-{3-hydroxy-2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid und 5-Chloro-*N*-{1-hydroxy-2-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 17.27 g (15.15 mmol) Trifluoressigsäure und 293.5 mg

- 76 -

(2.52 mmol) Triethylsilan zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässrige Ammoniaklösung} = 50/1/0.01$ bis $20/1/0.01$).

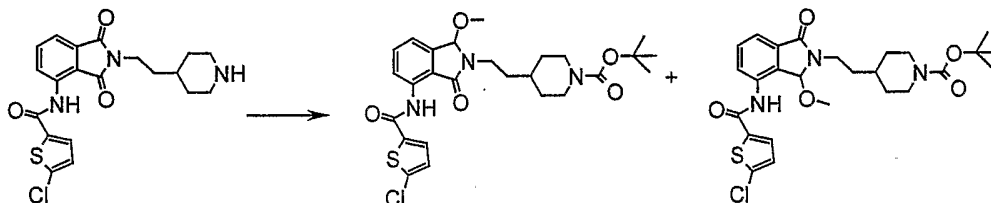
Zuerst wird das **3-Oxo-Isomer** eluiert. Es werden 196 mg (38 % d. Th.) dieses Produkts erhalten; MS = 404 (M+H), LC (Methode 5): rt = 2.90.

Vom **1-Oxo-Isomer** werden 248 mg (49 % d. Th.) erhalten; MS = 404 (M+H), LC (Methode 5): rt = 2.49 min.

Beispiel 100

tert-Butyl-4-[2-(4-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1-methoxy-3-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat und

tert-Butyl-4-[2-(4-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-3-methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat



1.05 g (2.51 mmol) 5-Chloro-N-{1,3-dioxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Dichlormethan und 15 ml Methanol gelöst, auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit 143 mg (3.77 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit 1N Salzsäure-Lösung leicht angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die wässrige Phase wird eingedampft. Beide Rückstände werden vereinigt, in 15 ml 1,4-Dioxan aufgenommen und bei 0°C mit 0.82 g (3.77 mmol) Di-tert-butylidicarbonat und 15 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Die Eiskühlung wird nach 15 min entfernt und die Mischung weitere 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor nach Verdünnen mit Wasser mit Dichlormethan extrahiert wird. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

- 77 -

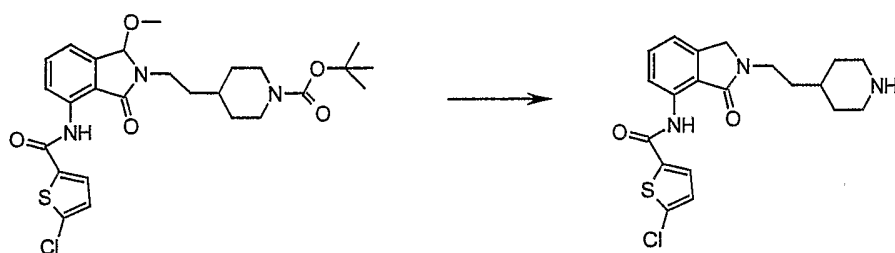
Das Produktgemisch wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) getrennt.

Ausbeute: 400 mg (29.8 % der Theorie) an **1-Methoxy-3-oxo Isomer**; LC-MS: m/z (%) = 551 (M+NH₄⁺, 30), 534 (M+H, 75), 434 (100); HPLC (Methode 1): rt (%) = 5.56 (100).

Ausbeute: 560 mg (41.7 % der Theorie) an **3-Methoxy-1-oxo Isomer** LC-MS: m/z (%) = 551 (M+NH₄⁺, 20), 502 (85), 402 (100); HPLC (Methode 6): rt (%) = 4.84 (79).

Beispiel 101

5-Chloro-N-{3-oxo-2-[2-(4-piperidinyl)ethyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid



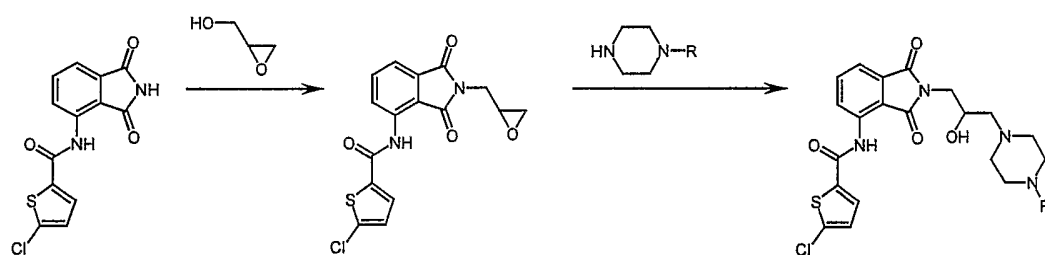
Zu einer Lösung von 378 mg (0.704 mmol) *tert*-Butyl-4-[2-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-1-methoxy-3-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidin-carboxylat in 12 ml Dichlormethan und 0.65 ml Trifluoressigsäure werden 0.23 ml (1.4 mmol) Triethylsilan gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, eingengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether kristallisiert. Der erhaltene Feststoff wird durch Chromatographie an Silicagel (Gradient von Dichlormethan/Methanol 95:5 bis Dichlormethan/-Methanol/Triethylamin 9:1: 0.1) weiter aufgereinigt. Ausbeute 144 mg (50.5 % der Theorie). MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 404 (M+H, 100); HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.19 (91).

Beispiel 102

Auf analoge Weise lässt sich **5-Chloro-*N*-{1-oxo-2-[2-(4-piperidiny)ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**, ausgehend von *tert*-Butyl 4-[2-(4-{[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-3-methoxy-1-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-1-piperidincarboxylat, darstellen.

MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 86), 305 (100); HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.93 (96).

Darstellung von 5-Chloro-*N*-{2-[2-hydroxy-3-(1-piperazinyl)propyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid-Derivaten aus 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

**Beispiel 103**

5-Chloro-*N*-[2-(2-oxiranylmethyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid

Zu einer Lösung von 5-Chloro-*N*-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid, (*R/S*)-2,3-Epoxy-1-propanol (1.1 eq.) und Triphenylphosphin (1.1 eq.) in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) wird unter Argon bei Raumtemperatur tropfenweise Azodicarbonsäurediethylester (1.1 eq.) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16-20 h gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Cyclohexan-Ethylacetat-Gemische) gereinigt.

MS (DCI, NH_3): m/z (%) = 380 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 1): rt = 4.69 min.

Zu einer Lösung des Epoxids und des substituierten Piperazins (1.2 eq.) in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) wird unter Argon bei Raumtemperatur Triethylamin (1 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3d refluxiert und anschließend im Vakuum
5 eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichloromethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

Folgende Verbindungen wurden analog dargestellt:

10 **Beispiel 104**

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(4-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 526 ($[M+H]^+$, 100), CI-Muster; HPLC (Methode 1): rt = 3.68 min.

15

Beispiel 105

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 555 ($[M+H]^+$, 100), CI-Muster; HPLC (Methode 2): rt =
20 3.97 min.

Beispiel 106

5-Chloro-*N*-(2-{3-[4-(2-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 543 ($[M+H]^+$, 100), CI-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.00 min.

Beispiel 107

5-Chloro-*N*-(2-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 543 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.01 min.

Beispiel 108

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

10 MS (ESI): m/z (%) = 526 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 3.36 min.

Beispiel 109

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(2-nitrophenyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

15 MS (ESI): m/z (%) = 570 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.00 min.

Beispiel 110

20 5-Chloro-*N*-(2-{3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 559 ($[M+H]^+$, 100), Cl₂-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.05 min.

Beispiel 111

25 5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 539 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 3.97 min.

Beispiel 112

5-Chloro-*N*-{2-[3-(4-cyclohexyl-1-piperazinyl)-2-hydroxypropyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 531 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 3.53 min.

Beispiel 113

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

10 MS (ESI): m/z (%) = 527 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 3.66 min.

Beispiel 114

5-Chloro-*N*-(2-{3-[4-(2,4-difluorophenyl)-1-piperazinyl]-2-hydroxypropyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

15 MS (ESI): m/z (%) = 561 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.01 min.

Beispiel 115

20 **5-Chloro-*N*-{2-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 525 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 3.92 min.

25 **Beispiel 116**

5-Chloro-*N*-[2-(2-hydroxy-3-{4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-piperazinyl}propyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 593 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.33 min.

Beispiel 117

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propyl}-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 555 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 2): rt = 4.05 min.

Beispiel 118

***N*-(2-[3-(1,4'-Bipiperidin-1'-yl)-2-hydroxypropyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10 MS (ESI): m/z (%) = 531 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

Die beiden folgenden Verbindungen lassen sich durch Reduktion der entsprechenden Phthalimide mit i) NaBH₄, ii) TFA, Et₃SiH darstellen:

15

Beispiel 119

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(4-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl}-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 512 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 4): rt = 2.16 min.

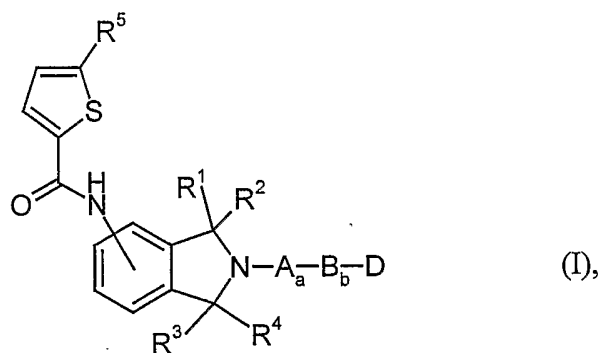
Beispiel 120

5-Chloro-*N*-(2-{2-hydroxy-3-[4-(4-pyridinyl)-1-piperazinyl]propyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl)-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 512 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster; HPLC (Methode 4): rt = 2.50 min.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)



5

worin

 R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen und10 R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

 R^1 Wasserstoff, Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy bedeutet,

15

 R^2 Wasserstoff bedeutet und R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

20

oder

 R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen, R^3 Wasserstoff, Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy bedeutet und

25

- 84 -

- R^4 Wasserstoff bedeutet,
- R^5 Halogen, Trifluormethyl oder Methyl bedeutet,
- 5 A (C_1-C_4) -Alkandiyl bedeutet, das durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann,
- a 0 oder 1 bedeutet,
- 10 B für eine Gruppe $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---O---}$, $\text{---O---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}$,
 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---N}^{\text{R}^6}\text{---}$ oder $\text{---N}^{\text{R}^6}\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{---}$ steht,
- worin
- 15 R^6 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,
- b 0 oder 1 bedeutet,
- 20 D 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,
 das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, Carbamoyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl, (C_3-C_7) -Cycloalkanoyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkyl,
- 25 welches seinerseits durch Hydroxy, Cyano, (C_1-C_4) -Alkoxy, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino, Mono- oder Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,
 (C_6-C_{10}) -Aryl,

- 5 welches seinerseits durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro,
(C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann,
5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,
welches seinerseits durch Cyano, Amino oder (C₁-C₄)-Alkyl
substituiert sein kann,
oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylcarbonyl substituiert sein
kann,
- 10 (C₁-C₆)-Alkyl,
das durch Cyano, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino,
Amidino, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, gegebenenfalls durch
Halogen substituiertes 5- bis 10-gliedriges Heteroarylamino, gegebe-
nenfalls durch 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl substituiertes 5- bis 10-
gliedriges Heterocyclyl oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein
15 kann,
- oder
- 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl,
20 das durch Halogen oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,
- sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.
2. Verbindungen nach Anspruch 1,
- 25 worin
- der Thiophencarbonsäuresubstituent in ortho-Position zur Anknüpfungsstelle
des annelierten Heterocyclus mit dem Phenylring verknüpft ist,
- 30 R¹ und R² gemeinsam für O stehen und

- 86 -

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

5

R^1 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R^2 Wasserstoff bedeutet und

10

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen,

15

R^3 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und

R^4 Wasserstoff bedeutet,

20

R^5 Halogen oder Trifluormethyl bedeutet,

A (C_1-C_4) -Alkandiyl bedeutet, das durch Hydroxy substituiert sein kann,

a 0 oder 1 bedeutet,

25

B für eine Gruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—O—}$, $\text{—O—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$,
 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—N—}$ oder $\text{—N—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ steht,

worin

- R⁶ Wasserstoff bedeutet,
- b 0 oder 1 bedeutet,
- 5 D 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl,
 das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy,
 Carbamoyl, Acetyl, Cyclopropanoyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, 5- bis 10-
 gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₃)-Alkyl,
- 10 welches seinerseits durch Hydroxy, Methoxy, Mono- oder Di-
 methylamino, Mono- oder Di-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, 5-
 oder 6-gliedriges Heterocyclyl, 5- oder 6-gliedriges Hetero-
 cyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert
 sein kann,
- 15 Phenyl,
 welches seinerseits durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Methyl
 oder Methoxy substituiert sein kann,
 oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann,
 welches seinerseits durch Cyano, Amino oder Methyl sub-
- 20 stituiert sein kann,
- (C₁-C₆)-Alkyl,
 das durch Amino, Mono- oder Di-methylamino, Amidino, 5- oder 6-
 gliedriges Heteroaryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroarylamino, gegebe-
- 25 nenfalls durch 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl substituiertes 5- oder 6-
 gliedriges Heterocyclyl oder (C₁-C₄)-Alkanoylamino substituiert sein
 kann,
- oder
- 30 5- bis 9-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

5

worin

der Thiophencarbonsäuresubstituent in ortho-Position zur Anknüpfungsstelle
des annelierten Heterocyclus mit dem Phenylring verknüpft ist,

10

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen und

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

15

oder

R^1 Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet,

R^2 Wasserstoff bedeutet und

20

R^3 und R^4 gemeinsam für O stehen,

oder

25

R^1 und R^2 gemeinsam für O stehen,

R^3 Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy bedeutet und

R^4 Wasserstoff bedeutet,

30

R^5 Chlor oder Brom bedeutet,

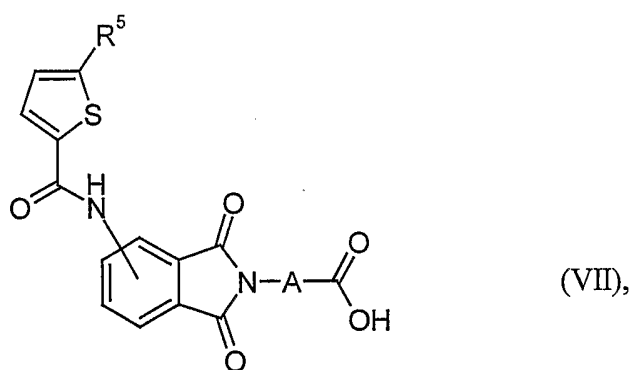
- 5 A Methandiyl, Ethandiyl oder Propan-1,3-diyl bedeutet, die durch Hydroxy substituiert sein können,
- a 0 oder 1 bedeutet,
- B für eine Gruppe $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ steht,
- b 0 oder 1 bedeutet,
- 10 D Pyrolidin, Piperidin oder Piperazin,
 die ein- oder zweifach, unabhängig voneinander, durch Methyl,
 Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl,
 welche ihrerseits durch Hydroxy oder Pyridyl substituiert sein
15 können,
 oder Pyridyl substituiert sein können,
 welches seinerseits durch Amino oder Methyl substituiert sein
 kann,
- 20 oder

 (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,
 das durch Amidino, gegebenenfalls durch Pyridyl substituiertes Piperi-
 dinyl oder Acetylamino substituiert sein kann,
- 25 sowie deren Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1), wie in An-
 spruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 30

- 90 -

entweder

[A.1] Verbindungen der Formel (VII)



5

worin A und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

durch Reaktion mit Aminen oder Alkoholen

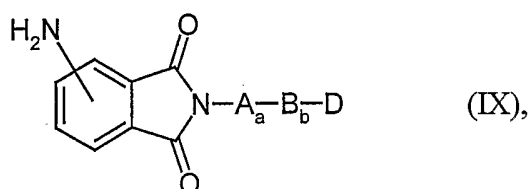
10

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

15

[A.2] Verbindungen der Formel (IX)

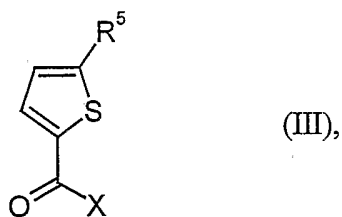


worin A, B und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

20

mit Verbindungen der Formel (III)

- 91 -



worin R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht,

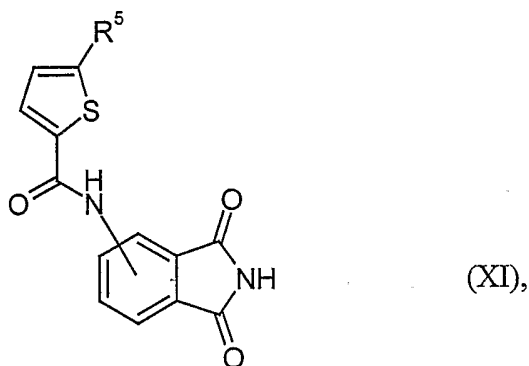
5

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

10

[B.1] Verbindungen der Formel (XI)



worin R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt,

15

mit Verbindungen der Formel (XII)



20

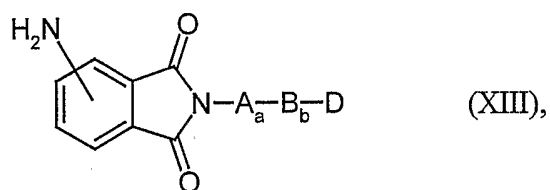
worin A, a, B, b und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

- 92 -

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

oder

5 [B.2] Verbindungen der Formel (XIII)



worin A, a, B, b und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

10

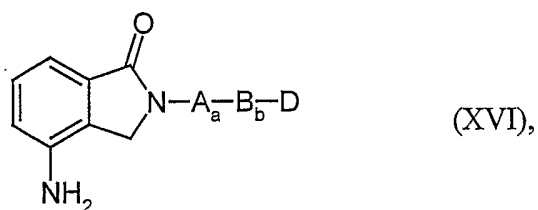
mit Verbindungen der Formel (III)

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt

15

oder

[C] Verbindungen der Formel (XVI)



20

worin A, a, B, b und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,

mit Verbindungen der Formel (III) zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt,

wobei sich bei den so erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls weitere Derivatisierungen, die nach üblichen Methoden durchgeführt werden können, anschließen können.

- 5 5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
- 10 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 15 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.
- 20 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).
- 25 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose, Arthritis, Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

- 94 -

11. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zugegeben werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 C07D409/14 C07D495/04 C07D521/00 A61K31/40
A61K31/415 A61K31/44 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/505
A61K31/535 A61K31/55 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)

IPC 7 C07D A61K

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, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; retrieved from STN, XP002215164 order number: F0161-0413 & "Interchim Intermediates" 9 July 2002 (2002-07-09), INTERCHIM, 213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, CEDEX 03103, FRANCE	1
P, X	WO 01 77075 A (INOTEK CORPORATION, USA) 18 October 2001 (2001-10-18) page 2, line 25 - line 28 page 6, line 11 - page 7, line 16 page 9, line 10 - line 28; example 89 -/--	1-3, 5-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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

10 October 2002

Date of mailing of the international search report

18/10/2002

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

Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/07957

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 34711 A (BABU YARLAGADDA S ;CHAND POORAN (US); EL KATTAN YAHYA (US); KOTIAN) 2 May 2002 (2002-05-02) page 16, line 8 -page 17, line 11; claim 1 page 281, line 4 -page 282, line 8 ----	1-8
A	WO 99 00121 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;GOODSON THEODORE JR (US); HERRON DAVID KENT () 7 January 1999 (1999-01-07) page 10, line 4 - line 33 page 28, line 9 -page 29, line 11; claims 1,19,21; examples 30-34,170,172 ----	1-8
A	US 6 140 351 A (KOCHANNY MONICA J ET AL) 31 October 2000 (2000-10-31) column 14, line 18 - line 46; claims 1,56 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0177075 5 A		NONE	
WO 0234711 A	02-05-2002	AU 1339302 A WO 0234711 A1	06-05-2002 02-05-2002
WO 9900121 A	07-01-1999	AU 8270898 A EP 1014962 A1 JP 2002512633 T WO 9900121 A1 US 6313122 B1 US 2002120007 A1	19-01-1999 05-07-2000 23-04-2002 07-01-1999 06-11-2001 29-08-2002
US 6140351 A	31-10-2000	AU 751856 B2 AU 1875999 A CA 2315070 A1 CN 1282329 T WO 9932477 A1 EP 1040108 A1 HU 0101172 A2 JP 2001526283 T NO 20003111 A NZ 503809 A PL 341044 A1 SK 9432000 A3 US 6380221 B1 ZA 9811599 A	29-08-2002 12-07-1999 01-07-1999 31-01-2001 01-07-1999 04-10-2000 29-05-2002 18-12-2001 18-08-2000 26-04-2002 26-03-2001 12-02-2001 30-04-2002 17-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07957

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D409/12 C07D409/14 C07D495/04 C07D521/00 A61K31/40
A61K31/415 A61K31/44 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/505
A61K31/535 A61K31/55 A61P7/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; retrieved from STN, XP002215164 order number: F0161-0413 & "Interchim Intermediates" 9. Juli 2002 (2002-07-09), INTERCHIM, 213 AVENUE KENNEDY, BP 1140, MONTLUCON, CEDEX 03103, FRANCE ----	1
P,X	WO 01 77075 A (INOTEK CORPORATION, USA) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Seite 2, Zeile 25 - Zeile 28 Seite 6, Zeile 11 -Seite 7, Zeile 16 Seite 9, Zeile 10 - Zeile 28; Beispiel 89 ----- -/-	1-3,5-8



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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/10/2002

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

Hanisch, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07957

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 34711 A (BABU YARLAGADDA S ;CHAND POORAN (US); EL KATTAN YAHYA (US); KOTIAN) 2. Mai 2002 (2002-05-02) Seite 16, Zeile 8 -Seite 17, Zeile 11; Anspruch 1 Seite 281, Zeile 4 -Seite 282, Zeile 8 ----	1-8
A	WO 99 00121 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ;GOODSON THEODORE JR (US); HERRON DAVID KENT () 7. Januar 1999 (1999-01-07) Seite 10, Zeile 4 - Zeile 33 Seite 28, Zeile 9 -Seite 29, Zeile 11; Ansprüche 1,19,21; Beispiele 30-34,170,172 ----	1-8
A	US 6 140 351 A (KOCHANNY MONICA J ET AL) 31. Oktober 2000 (2000-10-31) Spalte 14, Zeile 18 - Zeile 46; Ansprüche 1,56 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0177075 5 A		KEINE	
WO 0234711 A	02-05-2002	AU 1339302 A WO 0234711 A1	06-05-2002 02-05-2002
WO 9900121 A	07-01-1999	AU 8270898 A EP 1014962 A1 JP 2002512633 T WO 9900121 A1 US 6313122 B1 US 2002120007 A1	19-01-1999 05-07-2000 23-04-2002 07-01-1999 06-11-2001 29-08-2002
US 6140351 A	31-10-2000	AU 751856 B2 AU 1875999 A CA 2315070 A1 CN 1282329 T WO 9932477 A1 EP 1040108 A1 HU 0101172 A2 JP 2001526283 T NO 20003111 A NZ 503809 A PL 341044 A1 SK 9432000 A3 US 6380221 B1 ZA 9811599 A	29-08-2002 12-07-1999 01-07-1999 31-01-2001 01-07-1999 04-10-2000 29-05-2002 18-12-2001 18-08-2000 26-04-2002 26-03-2001 12-02-2001 30-04-2002 17-08-1999