

(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
15. Januar 2009 (15.01.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/007028 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/005304

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2008 (28.06.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 032 344.3 11. Juli 2007 (11.07.2007) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LERCHEN,
Hans-Georg [DE/DE]; Stürderstrasse 3, 51375 Lev-
erkusen (DE). KRENZ, Ursula [DE/DE]; Am Kloster 33,
42799 Leichlingen (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: PRODRUG DERIVATIVES OF 1-(4-METHOXYPHENYL)-7-OXO-6-[4-(2-OXOPIPERIDIN-1-YL)PHENYL]-
4,5,6,7-TETRAHYDRO-1H-PYRAZOLO[3,4-C]PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE

(54) Bezeichnung: PRODRUG-DERIVATE VON 1-(4-METHOXYPHENYL)-7-OXO-6-[4-(2-OXOPIPERIDIN-1-YL)PHE-
NYL]-4,5,6,7-TETRAHYDRO-1H-PYRAZOLO [3,4-C] PYRIDIN-3-CARBOXAMID

(57) Abstract: The present application relates to prodrug derivatives of 1-(4-methoxy-phenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-
piperidin-1-yl)phenyl]-4,5,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide, processes for production thereof, use thereof
for the treatment and/or prophylaxis of diseases and also use thereof for producing medicaments for the treatment and/or
prophylaxis of diseases, in particular thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft Prodrug-Derivate von 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopi-
peridin-1-yl) phenyl]-4,5,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung
zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

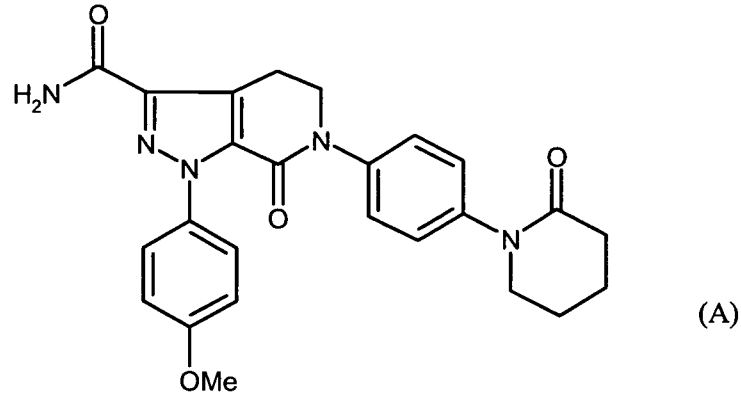
WO 2009/007028 A1

Prodrug-Derivate von 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid

Die vorliegende Anmeldung betrifft Prodrug-Derivate von 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid, Verfahren
5 zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

Prodrugs sind Derivate eines Wirkstoffs, die *in vivo* eine ein- oder mehrstufige Biotransformation enzymatischer und/oder chemischer Art durchlaufen, bevor der eigentliche Wirkstoff freigesetzt
10 wird. Ein Prodrug-Rest wird in der Regel genutzt, um das Eigenschaftsprofil des zu Grunde liegenden Wirkstoffs zu verbessern [P. Etmayer et al., *J. Med. Chem.* 47, 2393 (2004)]. Um ein optimales Wirkprofil zu erreichen, muss dabei das Design des Prodrug-Restes ebenso wie der angestrebte Freisetzungsmechanismus sehr genau auf den individuellen Wirkstoff, die Indikation, den Wirkort und die Applikationsroute abgestimmt werden. Eine große Zahl von Arzneimitteln wird
15 als Prodrugs verabreicht, die gegenüber dem zu Grunde liegenden Wirkstoff eine verbesserte Bioverfügbarkeit aufweisen, beispielsweise erzielt durch eine Verbesserung des physikochemischen Profils, speziell der Löslichkeit, der aktiven oder passiven Absorptionseigenschaften oder der gewebspezifischen Verteilung. Aus der umfangreichen Literatur über Prodrugs sei beispielhaft genannt: H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various*
20 *functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B.V., 1985.

1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo-
[3,4-c]pyridin-3-carboxamid [Apixaban, Verbindung (A)] ist ein oral wirksamer, direkter Inhibitor
der Serin-Protease Faktor Xa, welche eine essentielle Funktion bei der Regulation der
Blutgerinnung ausübt. Die Verbindung befindet sich gegenwärtig in vertiefter klinischer Prüfung
25 als möglicher neuer Arzneimittelwirkstoff für die Prävention und Therapie thromboembolischer Erkrankungen [WO 03/026652, WO 03/049681].

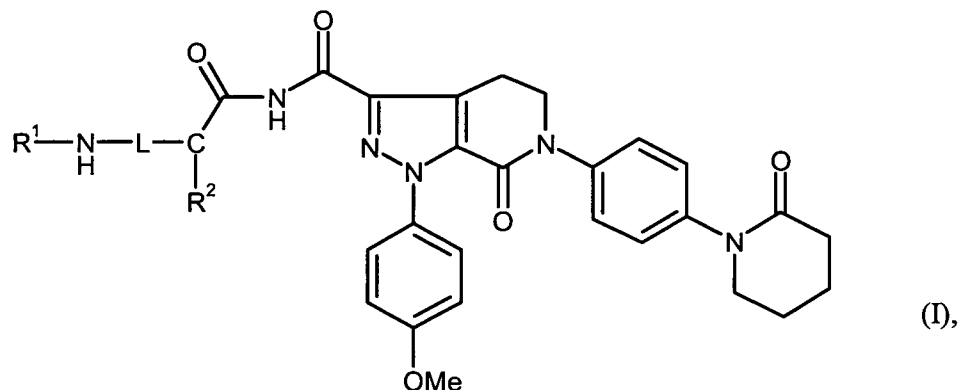


Verbindung (A) weist jedoch nur eine begrenzte Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien auf, was beispielsweise eine intravenöse Applikation des Wirkstoffs erschwert. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Identifizierung von Derivaten oder Prodrugs von Verbindung (A), die eine verbesserte Löslichkeit in den genannten Medien besitzen und gleichzeitig nach Applikation eine kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs (A) im Körper des Patienten erlauben.

In WO 2005/028473 werden als Prodrugs für Carbonsäureamide Acyloxymethylcarbamat-Prodrugs von Oxazolidinonen beschrieben, die einer Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit dienen.

10 In WO 01/00622 werden Acyl-Prodrugs von Carbamat-Inhibitoren der Inosin-5'-monophosphat-Dehydrogenase offenbart. Eine weitere Art von Amid-Prodrugs, die über einen mehrstufigen Aktivierungsmechanismus den zu Grunde liegenden Wirkstoff freisetzen, ist für Oxazolidinone in WO 03/006440 beschrieben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



15

in welcher

R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₄-Alkoxy,

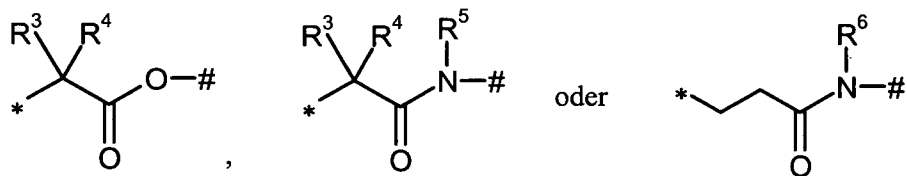
R² für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht

und

5 L für eine C₁-C₄-Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH₂-Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

oder

L für eine Gruppe der Formel



10 steht, worin

* die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

R³ für die Seitengruppe einer natürlichen α -Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

15 oder

R¹ und R³ sind über eine (CH₂)₃- oder (CH₂)₄-Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

20 R⁵ für C₁-C₄-Alkyl steht

und

R⁶ für Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

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

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

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

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

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

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 4, bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für

Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und tert-Butyl.

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

Die Seitengruppe einer α -Aminosäure in der Bedeutung von R^3 umfasst sowohl die Seitengruppen der natürlich vorkommenden α -Aminosäuren als auch die Seitengruppen von Homologen und Isomeren dieser α -Aminosäuren. Die α -Aminosäure kann hierbei sowohl in der L- als auch in der D-Konfiguration oder auch als Gemisch der L- und D-Form vorliegen. Als Seitengruppen seien beispielhaft genannt: Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), Propan-1-yl (Norvalin), 2-Methylpropan-1-yl (Leucin), 1-Methylpropan-1-yl (Isoleucin), Butan-1-yl (Norleucin), Phenyl (2-Phenylglycin), Benzyl (Phenylalanin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), Indol-3-ylmethyl (Tryptophan), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), Hydroxymethyl (Serin), 2-Hydroxyethyl (Homoserin), 1-Hydroxyethyl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Methylthiomethyl (S-Methylcystein), 2-Mercaptoethyl (Homocystein), 2-Methylthioethyl (Methionin), Carbamoylmethyl (Asparagin), 2-Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), 2-Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Aminopropan-1-yl (Ornithin), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin). Bevorzugte α -Aminosäure-Seitengruppen in der Bedeutung von R^2 sind Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), Propan-1-yl (Norvalin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), Hydroxymethyl (Serin), 1-Hydroxyethyl (Threonin), Carbamoylmethyl (Asparagin), 2-Carbamoylethyl (Glutamin), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 3-Aminopropan-1-yl (Ornithin), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin). Bevorzugt ist die L-Konfiguration.

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

In den Formeln der Gruppe, die für L stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * oder # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das L gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

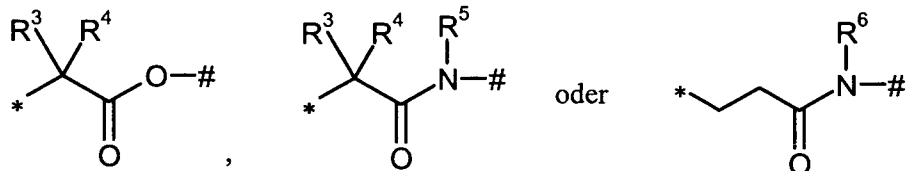
R^2 für Wasserstoff steht

und

L für eine C₂-C₄-Alkandiyl-Gruppe steht,

oder

L für eine Gruppe der Formel



steht, worin

* die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

10 R³ für Wasserstoff, Methyl, Propan-2-yl, Propan-1-yl, Imidazol-4-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutan-1-yl, 3-Aminopropan-1-yl oder 3-Guanidinopropan-1-yl steht,

oder

15 R¹ und R³ sind über eine (CH₂)₃- oder (CH₂)₄-Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Methyl steht

und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

20 sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

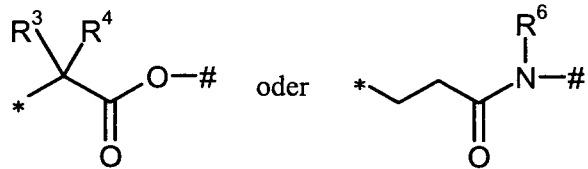
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder n-Butyl steht,

R² für Wasserstoff steht

und

L für eine CH₂CH₂-Gruppe oder für eine Gruppe der Formel



5 steht, worin

* die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

R³ für Wasserstoff, Methyl, Propan-2-yl, Propan-1-yl, Imidazol-4-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutan-1-yl, 3-Aminopropan-1-yl oder 3-Guanidinopropan-1-yl steht,

10

oder

R¹ und R³ sind über eine (CH₂)₃- oder (CH₂)₄-Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

15 R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

20

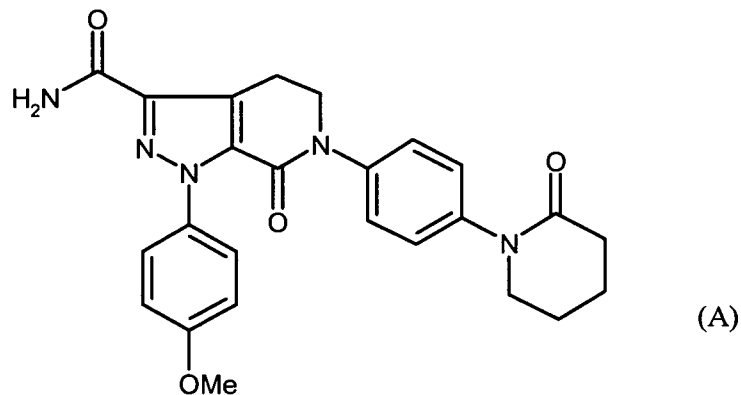
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff, Methyl, Propan-2-yl, Propan-1-yl, Imidazol-4-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutan-1-yl, 3-Aminopropan-1-yl oder 3-Guanidinopropan-1-yl steht.

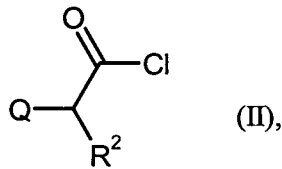
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁴ für Wasserstoff steht.

- 5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] die Verbindung



- 10 zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel

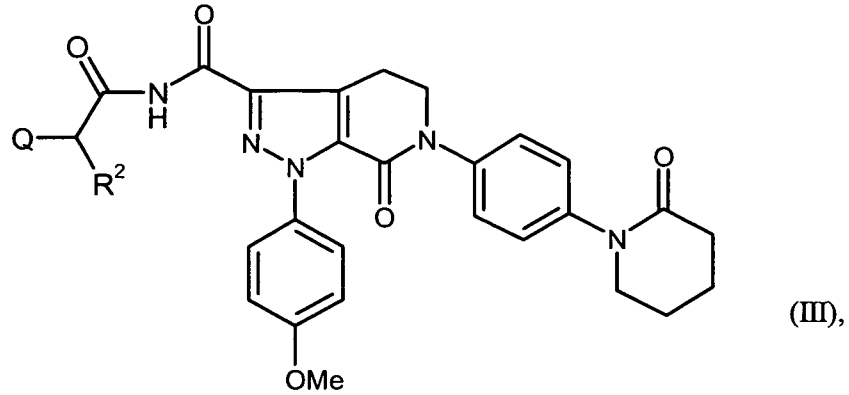


in welcher R² die oben angegebene Bedeutung hat

und

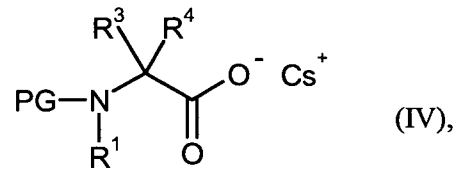
Q für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod steht,

- 15 in eine Verbindung der Formel



in welcher Q und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit dem Caesiumsalz einer α -Aminocarbonsäure der Formel

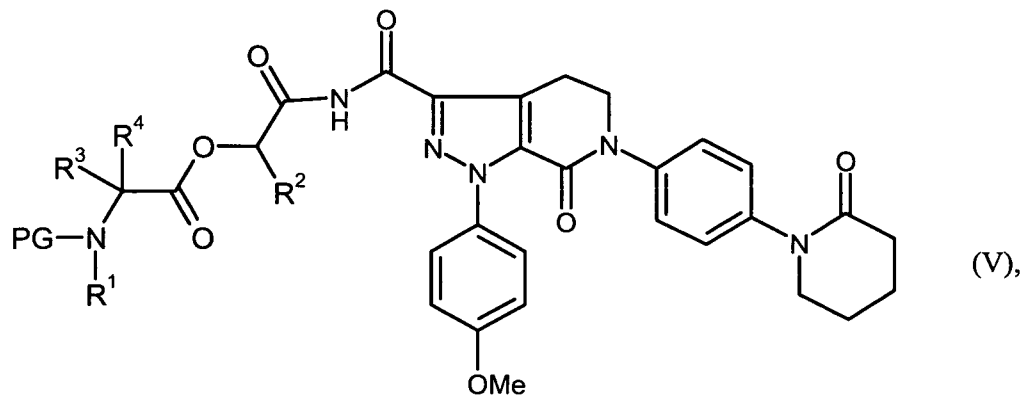


5

in welcher R¹, R³ und R⁴ jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

PG für eine Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert.*-Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht

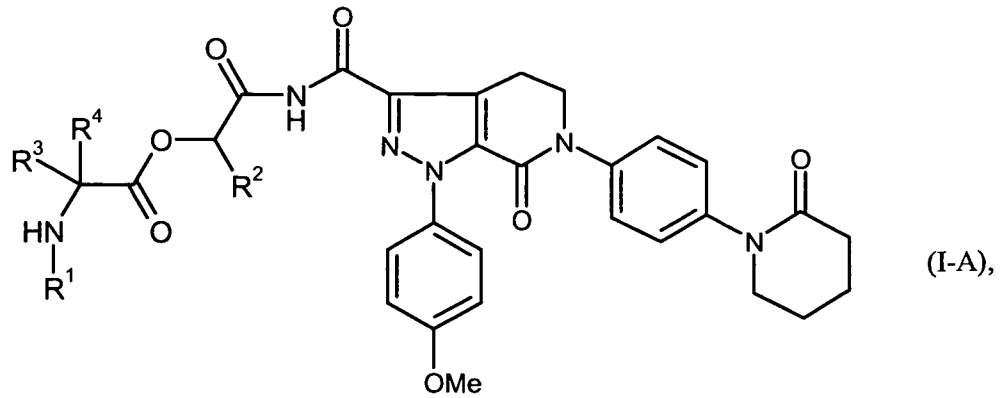
zu einer Verbindung der Formel



10

in welcher R¹, R², R³, R⁴ und PG jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und nachfolgend die Schutzgruppe PG nach üblichen Methoden unter Erhalt einer Verbindung der Formel

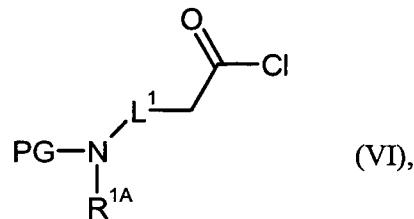


in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entfernt

oder

- 5 [B] Verbindung (A) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel



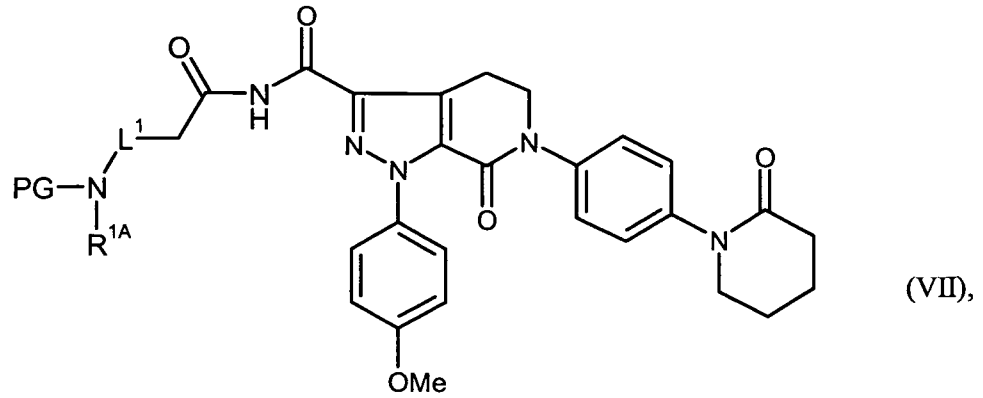
in welcher PG die oben angegebene Bedeutung hat,

- 10 R^{1A} für C_1 - C_4 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C_1 - C_4 -Alkoxy,

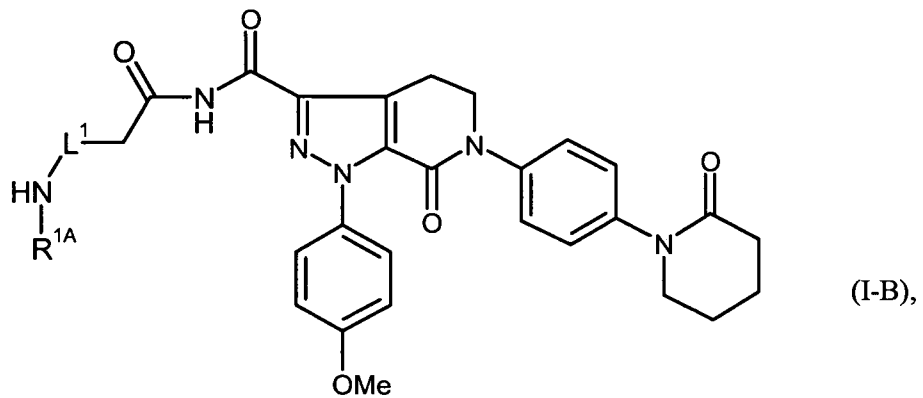
und

- L^1 für eine C_1 - C_4 -Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH_2 -Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

- 15 zu einer Verbindung der Formel



in welcher R^{1A} , L^1 und PG jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt und anschließend die Schutzgruppe PG nach üblichen Methoden unter Erhalt einer
Verbindung der Formel



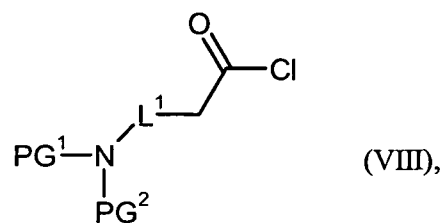
5

in welcher R^{1A} und L^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
entfernt

oder

[C] Verbindung (A) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Ver-
bindung der Formel

10



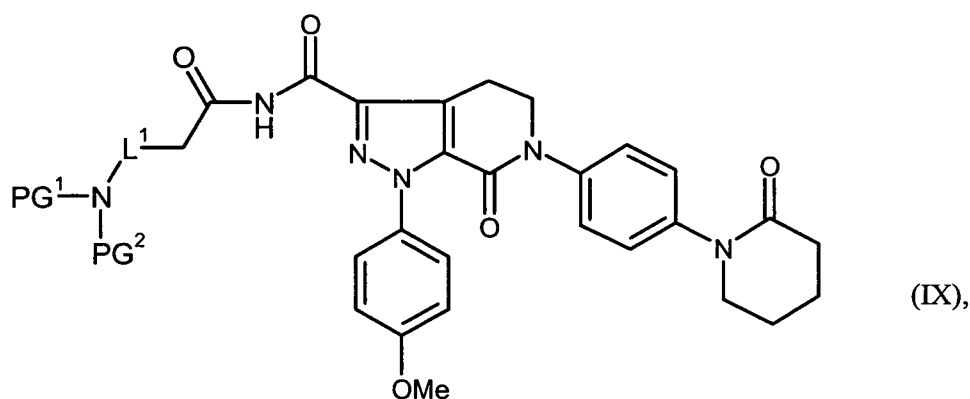
in welcher

L¹ für eine C₁-C₄-Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH₂-Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

und

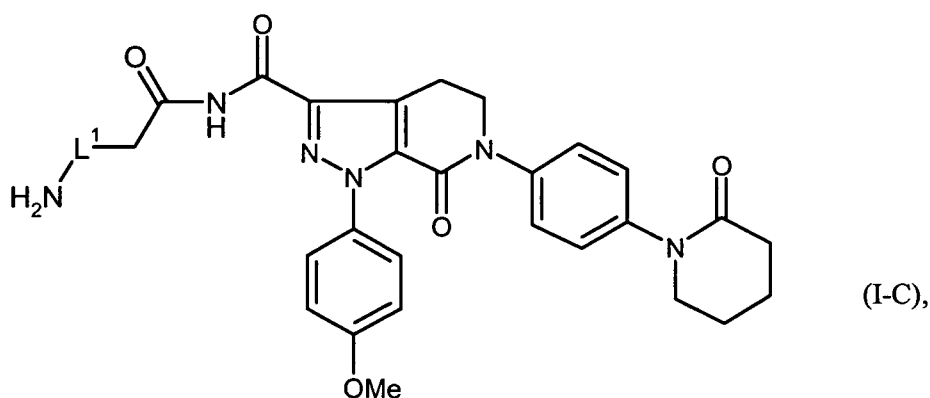
5 PG¹ und PG² unabhängig voneinander für eine Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert.*-Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder p-Methoxybenzyl (PMB) stehen und gleich oder verschieden sein können,

zu einer Verbindung der Formel



in welcher L¹, PG¹ und PG² jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 umsetzt und anschließend die Schutzgruppen PG¹ und PG² nach üblichen Methoden, gleichzeitig oder sequentiell, unter Erhalt einer Verbindung der Formel



in welcher L¹ die oben angegebene Bedeutung hat,

entfernt

und die jeweils resultierenden Verbindungen der Formel (I-A), (I-B) bzw. (I-C) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

Die Verbindungen der Formeln (I-A), (I-B) und (I-C) können bei der Herstellung nach den oben
5 beschriebenen Verfahren auch direkt in Form ihrer Salze entstehen. Diese Salze können gegebenenfalls durch Behandlung mit einer Base in einem inerten Lösungsmittel, über chromatographische Methoden oder mittels Ionenaustauscherharzen in die jeweiligen freien Basen überführt werden.

In den Resten R^1 , R^{1A} und/oder R^3 gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen können bei
10 den zuvor beschriebenen Reaktionssequenzen, falls zweckmäßig oder erforderlich, auch in temporär geschützter Form vorliegen. Die Einführung und Entfernung solcher Schutzgruppen wie auch der Schutzgruppen PG, PG^1 und PG^2 erfolgt hierbei nach üblichen, aus der Peptidchemie bekannten Methoden [siehe z.B. T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky und A. Bodanszky, *The Practice of Peptide*
15 *Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, 1984].

Solche in R^1 , R^{1A} und/oder R^3 gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen können hierbei gleichzeitig mit der Abspaltung von PG oder in einem separaten Reaktionsschritt vor oder nach der Abspaltung von PG entfernt werden.

Als Amino-Schutzgruppe PG, PG^1 bzw. PG^2 wird bei den obigen Verfahren bevorzugt *tert.*-
20 Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder p-Methoxybenzyl (PMB) verwendet. Die Abspaltung dieser Schutzgruppen wird nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Reaktion mit einer starken Säure wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Trifluoressigsäure in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dichlormethan oder Essigsäure durchgeführt; gegebenenfalls kann die Abspaltung auch ohne ein zusätzliches inertes Lösungsmittel durchgeführt werden.

Als inerte Lösungsmittel werden in den Verfahrensschritten (A) + (II) \rightarrow (III), (A) + (VI) \rightarrow (VII)
25 und (A) + (VIII) \rightarrow (IX) vorzugsweise Tetrahydrofuran, *N,N*-Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid verwendet; besonders bevorzugt ist *N,N*-Dimethylformamid. Als Base ist bei diesen Reaktionen insbesondere Natriumhydrid geeignet. Die genannten Umsetzungen werden im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +40°C bei Normaldruck durchgeführt.

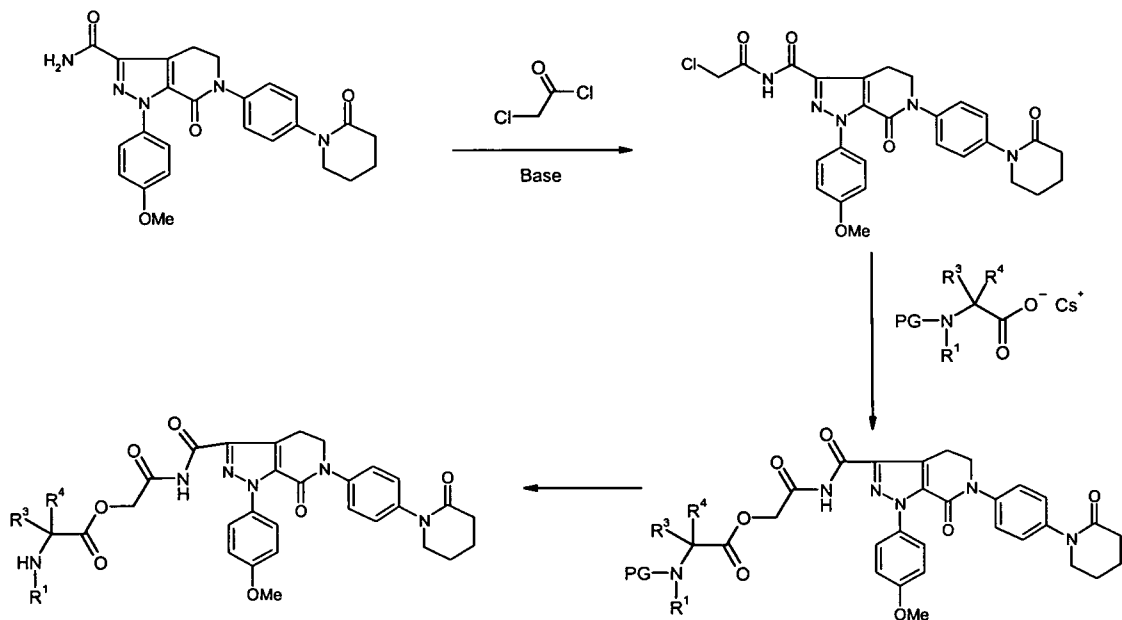
Der Verfahrensschritt (III) + (IV) \rightarrow (V) erfolgt bevorzugt in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel. Im Allgemeinen wird die Reaktion in einem Temperaturbereich von 0°C bis +50°C, bevor-

zugt bei +20°C bis +50°C, bei Normaldruck durchgeführt. Die Umsetzung kann auch vorteilhaft unter Ultraschall-Behandlung ausgeführt werden.

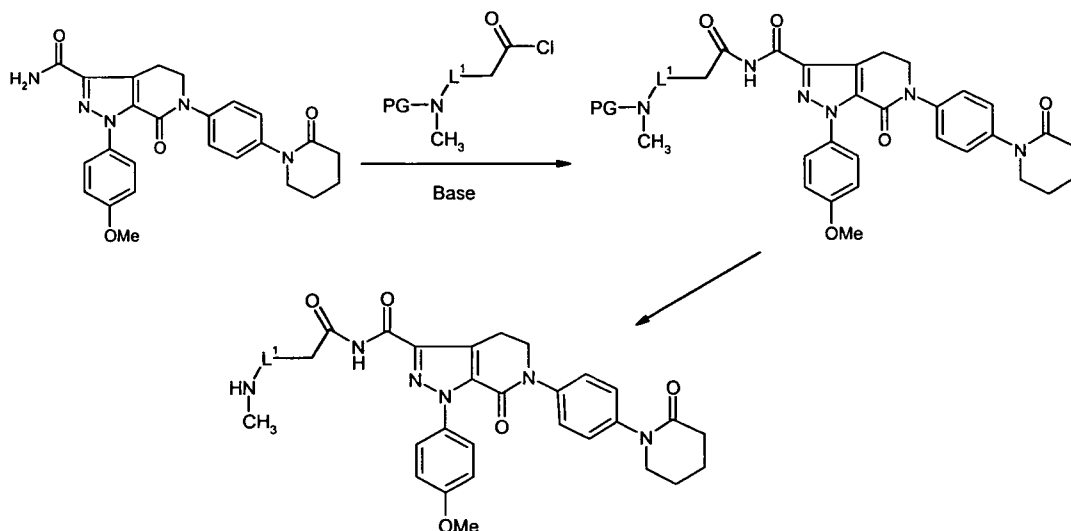
Die Verbindungen der Formeln (II), (IV), (VI) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturüblichen Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung der Verbindungen (A) ist in WO 03/026652 und WO 03/049681 beschrieben.

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

Syntheschema 1



10 Syntheschema 2



Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze stellen nützliche Prodrugs der Wirkstoff-Verbindung (A) dar. Sie weisen einerseits eine gute Stabilität zum Beispiel bei pH 4 auf und zeigen andererseits eine effiziente Konversion zur Wirkstoff-Verbindung (A) *in vivo*. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine gute Löslichkeit in Wasser und anderen
5 physiologisch verträglichen Medien, was sie für die therapeutische Anwendung insbesondere bei intravenöser Applikation geeignet macht.

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

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

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

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

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die
30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien,

bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

- sowie Antiarrhythmika.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal oder nasal. Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

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

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. inhalative Arzneiformen wie Pulverinhalatoren oder Nebulizer, oder nasal applizierbare Arzneiformen wie Tropfen, Lösungen oder Sprays.
25

Bevorzugt ist die parenterale Applikation, insbesondere die intravenöse Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und
30

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

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

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

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

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

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

abs.	absolut
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektrometrie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
quant.	quantitativ (bei Ausbeute)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
UV	Ultraviolett-Spektrometrie
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
Z	Benzyloxycarbonyl

LC-MS- und HPLC-Methoden:

- 5 Methode 1 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 10 Methode 2 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (präparative HPLC): Gerätetyp HPLC: Abimed/Gilson Pump 305/306; Manometric Module 806; UV Knauer Variable Wavelength Monitor; Säule: Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 99%-ige Trifluoressigsäure, Eluent B: 1 l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2% B \rightarrow 10 min 2% B \rightarrow 50 min 90% B; Fluss: 20 ml/min; Volumen: 628 ml A und 372 ml B.

Methode 6a (präparative HPLC): Säule: VP 250/21 Nukleodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel Nr. 762002; Eluent A: Wasser / 0.01% Trifluoressigsäure, Eluent B: Acetonitril / 0.01% Trifluoressigsäure; Gradient: 0 min 0% B \rightarrow 20 min 20% B \rightarrow 40 min 20% B \rightarrow 60 min 30% B \rightarrow 80 min 30% B \rightarrow 90 min 100% B \rightarrow 132 min 100% B; Fluss: 5 ml/min; Temperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6b (präparative HPLC): Säule: VP 250/21 Nukleodur 100-5 C18 ec, Macherey & Nagel Nr. 762002; Eluent A: 1 l Wasser / 1 ml 99%ige Trifluoressigsäure, Eluent B: 1 l Acetonitril / 1 ml 99%ige Trifluoressigsäure; Gradient: 0 min 30% B \rightarrow 20 min 50% B \rightarrow 40 min 80% B \rightarrow 60 min 100% B; Fluss: 5 ml/min; Temperatur: RT; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (analytische HPLC): Säule: XTerra 3.9 x 150 WAT 186000478; Eluent A: 10 ml 70%-ige Perchlorsäure in 2.5 Liter Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 20% B \rightarrow 1 min 20% B \rightarrow 4 min 90% B \rightarrow 9 min 90% B; Temperatur: RT; Fluss: 1 ml/min.

Methode 8 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2 min 65% A \rightarrow 4.5 min 5% A \rightarrow 6 min 5% A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 9 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100% A \rightarrow 0.2 min 100% A \rightarrow 2.9 min 30% A \rightarrow 3.1 min 10% A \rightarrow 5.5 min 10% A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 0.1 min 90%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.0 min 5%A \rightarrow 4.01 min 90%A; Fluss: 2 ml/min;; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 0.1 min 90%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.0 min 5%A \rightarrow 4.1 min 90%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

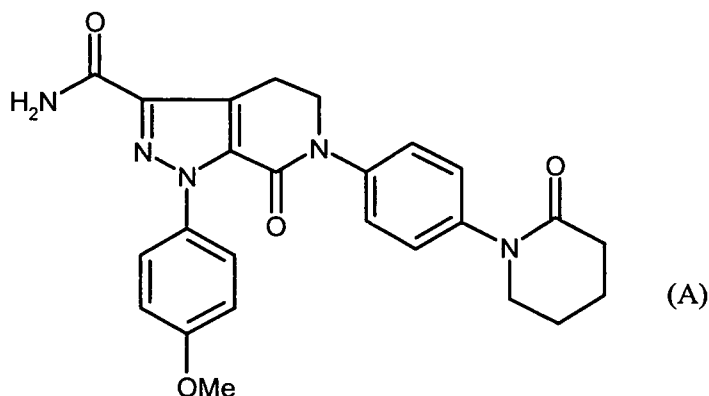
Methode 12 (LC-MS): Instrument: Micromass QuattroPremier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 0.1 min 90%A \rightarrow 1.5 min 10%A \rightarrow 2.2 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.33 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

NMR-Spektrometrie:

NMR-Messungen wurden bei einer Protonenfrequenz von 400.13 MHz durchgeführt. Die Proben wurden üblicherweise in DMSO-d₆ gelöst; Temperatur: 302 K.

Ausgangsverbindungen

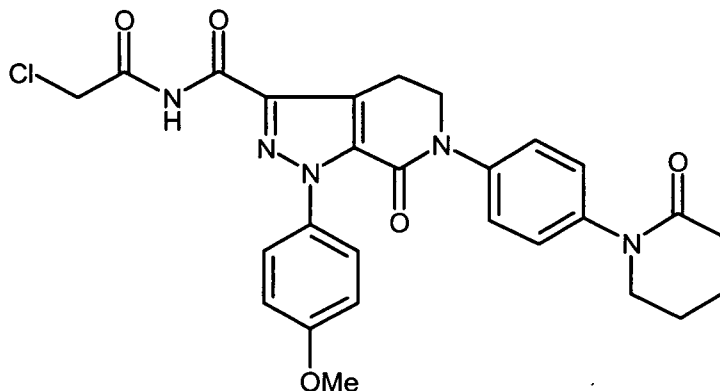
Als Ausgangsmaterial wurde 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid [Verbindung (A)] verwendet, deren Herstellung an anderer Stelle beschrieben ist [WO 03026652, WO 03049681].



5

Beispiel 1A

N-(Chloracetyl)-1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid



- 10 130 mg (0.283 mmol) 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid [Verbindung (A)] wurde unter Argon in 20 ml absolutem DMF gelöst. Man setzte 20.4 mg (0.85 mmol) Natriumhydrid zu und ließ 20 min bei RT rühren. Dann wurden 639 mg (5.66 mmol) Chloracetylchlorid zugesetzt, wobei die Reaktionstemperatur auf RT gehalten wurde. Nach 5 h Rühren bei RT setzte man unter Kühlung
- 15 25 ml Wasser zu. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei die Temperatur nicht über 25°C ansteigen sollte. Der Rückstand wurde in 150 ml Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an

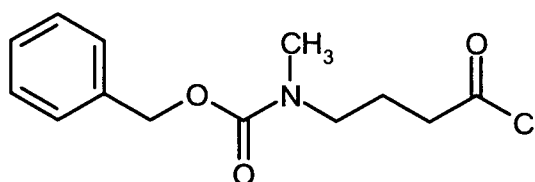
Kieselgel mit Toluol/Ethanol 10:1 als Eluent gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde aus Dioxan/Wasser 1:1 lyophilisiert. Man erhielt 41 mg (27% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 7): $R_t = 5.1$ min;

- 5 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.22$ min; $m/z = 536$ (M+H)⁺.

Beispiel 2A

Benzyl-(4-chlor-4-oxobutyl)methyl-carbamat

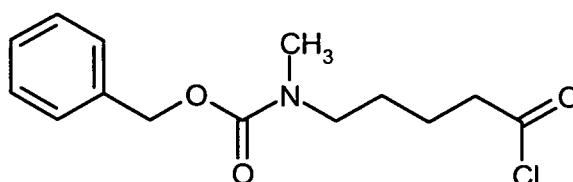


- 10 Zunächst erfolgte die Herstellung von 4-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]buttersäure über die Einführung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in die entsprechende ω -N-Methylaminoalkylcarbonsäure, die nach P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* **46**, 327 (1963)] erhältlich ist. Alternativ kann 4-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]buttersäure auch nach Literaturvorschrift [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 258 (2004)] aus kommerziell erhältlicher 4-{{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}buttersäure hergestellt werden.

- 15 1.74 g (6.92 mmol) 4-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]buttersäure wurden in 35 ml Dichlormethan gelöst und mit 3.5 ml (48 mmol) Thionylchlorid versetzt. Man erhitzte die Mischung 1 h lang unter Rückfluss. Danach wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand erneut mit Dichlormethan versetzt und abermals eingeeengt. Zurück blieb ein viskoses Öl, das im Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt 1.8 g (96% d. Th.) der Zielverbindung, welche ohne weitere Aufreini-
- 20 gung und Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 3A

Benzyl-(5-chlor-5-oxopentyl)methyl-carbamat

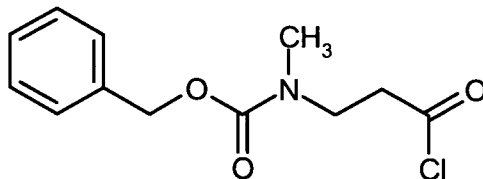


Zunächst wurde 5-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]valeriansäure nach bekannten Methoden hergestellt. Die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe wurde dabei in ω -*N*-Methylaminovaleriansäure eingeführt, die zuvor durch Umsetzung von ω -Bromvaleriansäure mit Methylamin hergestellt wurde.

- 5 1.97 g (7.43 mmol) 5-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]valeriansäure wurden in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 4.9 ml (67.3 mmol) Thionylchlorid versetzt. Man erhitzte die Mischung 1 h lang unter Rückfluss. Danach wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand erneut mit Dichlormethan versetzt und abermals eingeeengt. Zurück blieb ein viskoses Öl, das im Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt 2 g (95% d. Th.) der Zielverbindung, welche ohne weitere
- 10 Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 4A

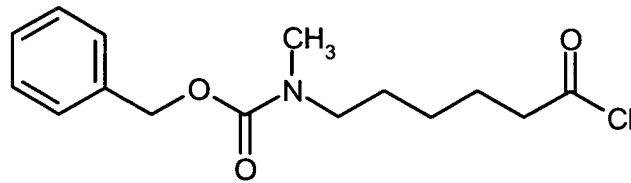
Benzyl-(3-chlor-3-oxopropyl)methyl-carbamat



- Zunächst erfolgte die Herstellung von 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]propionsäure über
- 15 die Einführung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in die entsprechende ω -*N*-Methylaminoalkylcarbonsäure, die nach P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* **46**, 327 (1963)] erhältlich ist. Alternativ kann 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]propionsäure nach Literaturvorschrift [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 258 (2004)] aus kommerziell erhältlicher 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]propionsäure hergestellt werden.
- 20 850 mg (3.58 mmol) 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]propionsäure wurden in 15 ml Dichlormethan gelöst und mit 1.5 ml Oxalylchlorid versetzt. Man erhitzte die Mischung 3 h lang unter Rückfluss. Danach wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand erneut mit Dichlormethan versetzt und abermals eingeeengt. Zurück blieb ein viskoses Öl, das im Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt 915 mg (quant.) der Zielverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung und
- 25 Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 5A

Benzyl-(6-chlor-6-oxohexyl)methyl-carbamat



- Zunächst erfolgte die Herstellung von 6-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]capronsäure über die Einführung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe in die entsprechende ω -N-Methylaminoalkylcarbonsäure, die nach P. Quitt et al. [*Helv. Chim. Acta* **46**, 327 (1963)] erhältlich ist.
- 5 Alternativ kann 6-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]capronsäure nach Literaturvorschrift [Y. Aramaki et al., *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 258 (2004)] aus kommerziell erhältlicher 6-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]capronsäure hergestellt werden.

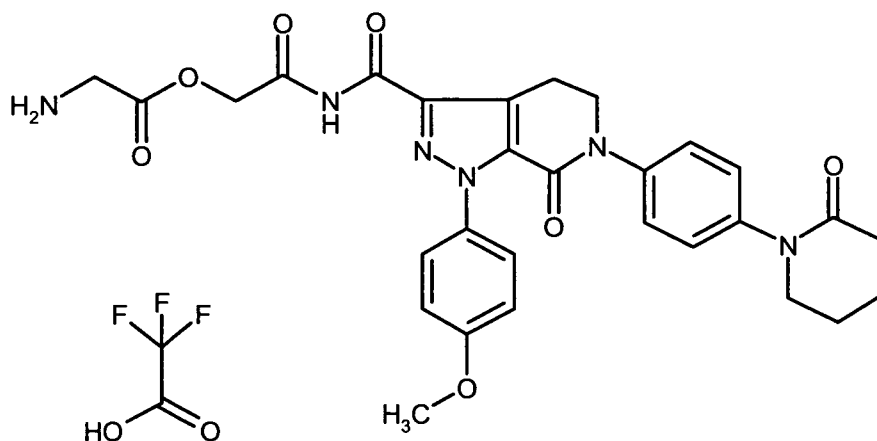
- 3850 mg (13.8 mmol) 6-[[[(Benzyloxy)carbonyl](methyl)amino]capronsäure wurden in 60 ml Dichlormethan gelöst und mit 4 ml Oxalylchlorid versetzt. Man erhitzte die Mischung 3 h lang
- 10 unter Rückfluss. Danach wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand erneut mit Dichlormethan versetzt und abermals eingeeengt. Zurück blieb ein viskoses Öl, das im Hochvakuum getrocknet wurde. Man erhielt 4.1 g (quant.) der Zielverbindung, welche ohne weitere Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt wurde.

Ausführungsbeispiele**Allgemeine Vorschrift 1 zur Herstellung von Caesium-Salzen von Carbonsäuren oder geeignet geschützten Aminosäure-Derivaten:**

1 mmol der entsprechenden Carbonsäure wird in einer Mischung aus 10 ml Dioxan und 10 ml
5 Wasser gelöst und mit 0.5 mmol Caesiumcarbonat versetzt. Anschließend wird lyophilisiert.

Beispiel 1

2-[(1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-yl)carbonylamino]-2-oxoethylglycinat Trifluoracetat

10 **Stufe a):**

62 mg (116 μ mol) von Beispiel 1A wurden mit 50 mg (162 μ mol) des Caesiumsalzes von Boc-Glycin (hergestellt aus Boc-Glycin nach der Allgemeinen Vorschrift 1) in 10 ml DMF gelöst. Man rührte über Nacht bei RT und engte anschließend ein. Der verbleibende Rückstand wurde durch präparative HPLC (Methode 6a) aufgereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt,
15 eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Die geschützte Zwischenstufe wurde zusammen mit einem Nebenprodukt isoliert und zunächst ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

HPLC (Methode 7): $R_t = 5.1$ min;

LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.54$ min; $m/z = 673$ (M-H) $^+$.

20 **Stufe b):**

21.2 mg (31 μ mol) der oben erhaltenen geschützten Zwischenstufe wurden in 5 ml Dichlormethan

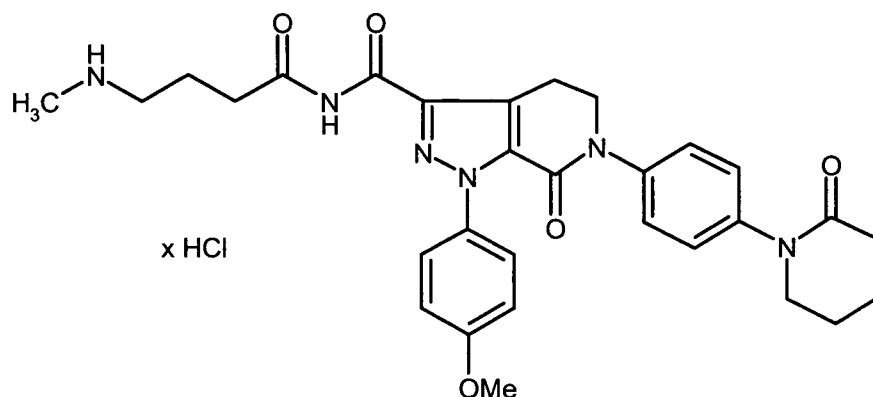
aufgenommen und mit 2 ml wasserfreier Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 min Behandlung im Ultraschallbad bei RT wurde der Ansatz im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde durch präparative HPLC (Methode 6a) aufgereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und der verbleibende Rückstand dann aus Dioxan lyophilisiert. Man erhielt
5 8.3 mg (11% d. Th. über 2 Stufen) Produkt.

HPLC (Methode 7): $R_t = 4.2$ min;

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 575$ (M+H)⁺.

Beispiel 2

1-(4-Methoxyphenyl)-N-[4-(methylamino)butanoyl]-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-
10 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid Hydrochlorid



Stufe a):

100 mg (0.218 mmol) der Verbindung (A) wurden in 10 ml DMF gelöst, mit 16 mg (0.653 mmol) Natriumhydrid versetzt, und die Mischung 30 min bei RT gerührt. Dann gab man 587 mg (2.176
15 mmol) des Beispiels 2A hinzu. Man rührte weitere 30 min bei RT und versetzte den Ansatz dann mit 1 ml Wasser. Danach wurde eingengt und der Rückstand zwischen 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit 10%-iger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde
20 eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 62 mg (41% d. Th.) der geschützten Zwischenstufe.

HPLC (Methode 7): $R_t = 5.4$ min;

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.27$ min; $m/z = 693$ (M+H)⁺.

Stufe b):

55 mg (0.079 mmol) der oben erhaltenen Z-geschützten Zwischenstufe wurden in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig aufgenommen und nach Zugabe von 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) 2 h bei RT unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit 1 ml 1N Salzsäure versetzt. Man engte dann im Vakuum ein nahm den Rückstand in 30 ml Salzsäure (pH-Wert von 3) auf. Man schüttelte zweimal mit Dichlormethan und einmal mit Ethylacetat aus. Die wässrige Phase wurde dann im Vakuum auf 2/3 des Volumens eingengt und anschließend lyophilisiert. Man erhielt 27 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung.

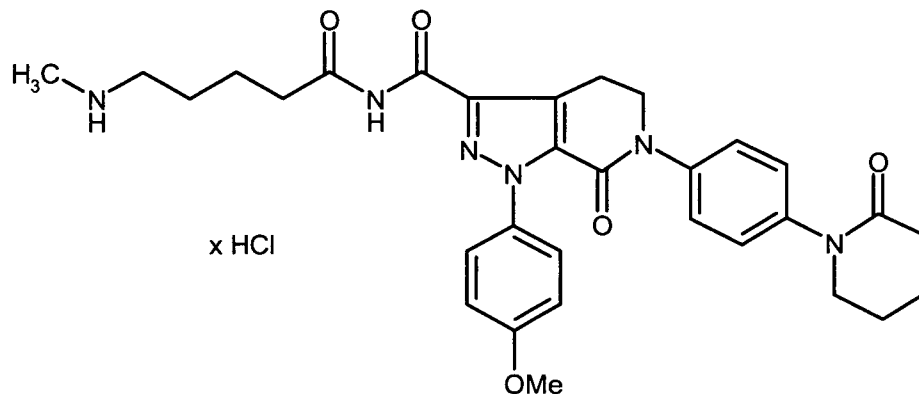
HPLC (Methode 7): $R_t = 4.1$ min;

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.8$ min; $m/z = 559$ (M+H)⁺.

Die folgenden Beispiele können analog der oben angegebenen Vorschriften hergestellt werden:

Beispiel 3

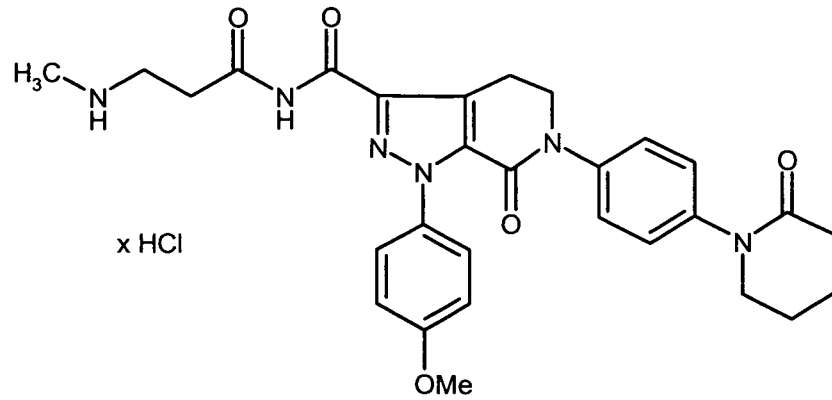
1-(4-Methoxyphenyl)-N-[4-(methylamino)pentanoyl]-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid Hydrochlorid



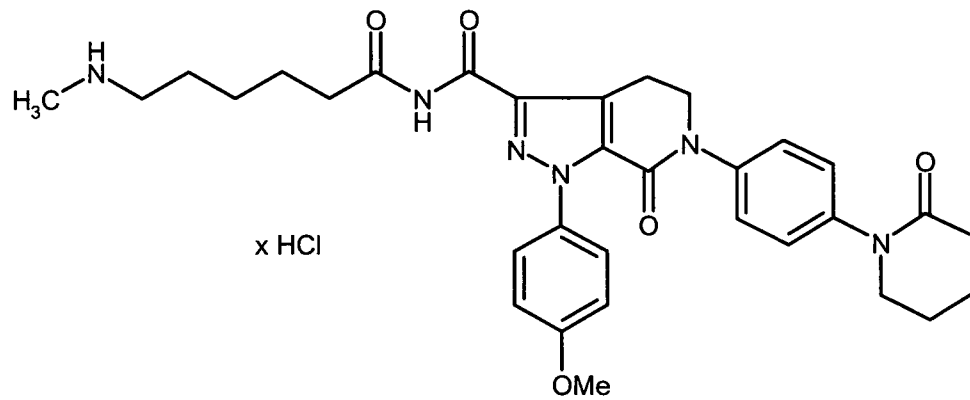
15

Beispiel 4

1-(4-Methoxyphenyl)-N-[4-(methylamino)propanoyl]-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid Hydrochlorid

**Beispiel 5**

1-(4-Methoxyphenyl)-N-[4-(methylamino)hexanoyl]-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid Hydrochlorid



B. Bestimmung von Löslichkeit, Stabilität und Freisetungsverhalten**a) Bestimmung der Löslichkeit:**

Die Prüfsubstanz wird in Wasser pH 4 oder in 5%iger Dextroselösung pH 4 suspendiert. Diese Suspension wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach Ultra-Zentrifugation bei 224000g für
5 30 min wird der Überstand mit DMSO verdünnt und per HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO.

HPLC Methode für Säuren:

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

HPLC-Methode für Basen:

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

Die Prüfsubstanz aus Beispiel 1 wurde in Wasser pH 4 oder in 5%iger Dextroselösung bei pH 4
20 und die Prüfsubstanz aus Beispiel 2 wurde in 5%iger Dextroselösung suspendiert. Unter den angegebenen Bedingungen wiesen die Verbindungen aus Beispiel 1 und 2 eine Löslichkeit von jeweils über 500 mg/l auf.

b) Stabilität in Puffer bei verschiedenen pH-Werten:

0.3 mg der Testsubstanz werden in einem 2 ml-HPLC-Vial eingewogen und mit 0.5 ml Acetonitril
25 versetzt. Zum Lösen der Substanz wird das Probengefäß für ca. 10 Sekunden ins Ultraschallbad gegeben. Anschließend werden 0.5 ml der jeweiligen Pufferlösung zugefügt und die Probe erneut im Ultraschallbad behandelt.

Eingesetzte Pufferlösungen:

pH 4.0: 1 Liter Millipore-Wasser wird mit 1 N Salzsäure auf pH 4.0 eingestellt;

pH 7.4: 90 g Natriumchlorid, 13.61 g Kaliumdihydrogenphosphat und 83.35 g 1 N Natronlauge werden auf 1 Liter mit Millipore-Wasser aufgefüllt.

Über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 37°C werden stündlich jeweils 10 µl der Probenlösung per HPLC auf ihren Gehalt an unveränderter Testsubstanz analysiert. Quantifiziert wird über die
5 Flächenprozent der entsprechenden Peaks.

HPLC-Methode:

Agilent 1100 mit DAD (G1314A), binärer Pumpe (G1312A), Autosampler (G1329A), Säulenofen (G1316A), Thermostat (G1330A); Säule: Kromasil 100 C18, 125 mm x 4 mm, 5 µm; Säulentemperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/Liter, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-
10 3.0 min 80% A, 20% B; 3.0-18.0 min 80% A, 20% B; 18.0-20.0 min 10% A, 90% B; 20.0-21.0 min 10% A, 90% B; 21.0-23.0 90% A, 10% B; 23.0-26.0 90% A, 10% B; Flussrate: 2.0 ml/min; UV-Detektion: 278 nm.

In Tabelle 2 sind zu repräsentativen Ausführungsbeispielen die Verhältnisse der Peakflächen (F) zu den jeweiligen Zeitpunkten im Verhältnis zu den Peakflächen beim Startzeitpunkt dargestellt:

15 Tabelle 2

Beispiel Nr.	Puffer pH	% Testsubstanz nach 4 h [F(t=4h) x 100 / F(t=0h)]	% Testsubstanz nach 24 h [F(t=24h) x 100 / F(t=0h)]
1	4	99	95
1	7.4	0	0
2	4	100	96
2	7.4	0	0

c) In vitro-Stabilität in Ratten- und Humanplasma:

1 mg der Prüfsubstanz wird in einem 2 ml-HPLC-Vial eingewogen und mit 1.0 ml DMSO und 1.5 ml Wasser versetzt. Zum Lösen der Substanz wird das Probengefäß für ca. 10 Sekunden ins
20 Ultraschallbad gestellt. Zu 0.5 ml dieser Lösung werden 0.5 ml 37°C warmes Ratten- bzw. Humanplasma gegeben. Die Probe wird geschüttelt und für eine erste Analyse ca. 10 µl entnommen (Zeit-

punkt t_0). Im Zeitraum bis zu 2 Stunden nach Inkubationsbeginn werden 4-6 weitere Aliquote zur Quantifizierung entnommen. Die Probe wird über die Prüfzeit bei 37°C gehalten. Charakterisierung und Quantifizierung erfolgen per HPLC.

HPLC-Methode:

- 5 Agilent 1100 mit DAD (G1314A), binärer Pumpe (G1312A), Autosampler (G1329A), Säulenofen (G1316A), Thermostat (G1330A); Säule: Kromasil 100 C18, 250 mm x 4 mm, 5 µm; Säulentemperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/Liter, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0-7.0 min 71% A, 29% B; 7.0-18.0 min 71% A, 29% B; 18.0-20.0 min 10% A, 90% B; 20.0-21.0 min 10% A, 90% B; 21.0-22.5 min 98% A, 2% B; 22.5-25.0 min 98% A, 2% B; Flussrate:
10 2 ml/min; UV-Detektion: 278 nm.

In Tabelle 3 sind für repräsentative Ausführungsbeispiele die jeweiligen Zeiten angegeben, bei denen 50% der maximal möglichen Menge an Wirkstoff-Verbindung (A) entstanden sind ($t_{50\%A}$). Zur Auswertung wurde jeweils das Verhältnis der Peakflächen zu den einzelnen Zeitpunkten gegenüber dem Startpunkt herangezogen.

15 Tabelle 3

Beispiel Nr.	$t_{50\%A}$ [min] (Rattenplasma)
1	2.0
2	5.0

d) i.v.-Pharmakokinetik in Wistar-Ratten:

- Am Tag vor der Substanzgabe wird den Versuchstieren (männliche Wistar-Ratten, Körpergewicht 200-250 g) unter Isofluran®-Narkose ein Katheter für die Blutgewinnung in die Vena Jugularis
20 implantiert.

- Am Versuchstag wird eine definierte Dosis der Prüfsubstanz als Lösung mit einer Hamilton®-Glasspritze in die Schwanzvene appliziert (Bolusgabe, Applikationsdauer <10 s). Innerhalb von 24 h nach Substanzgabe werden sequentiell Blutproben (8-12 Zeitpunkte) über den Katheter entnommen. Zur Plasmagewinnung werden die Proben in heparinisierten Röhrchen zentrifugiert. Pro
25 Zeitpunkt wird ein definiertes Plasmavolumen zur Proteinfällung mit Acetonitril versetzt. Nach Zentrifugation werden Prüfsubstanz und gegebenenfalls bekannte Spaltprodukte der Prüfsubstanz

im Überstand mit einer geeigneten LC/MS-MS-Methode quantitativ bestimmt.

Die Berechnung pharmakokinetischer Kenngrößen der Prüfsubstanz bzw. der daraus freigesetzten Wirkstoff-Verbindung (A) wie AUC, C_{max} , $T_{1/2}$ (Halbwertszeit) und CL (Clearance) erfolgt aus den gemessenen Plasmakonzentrationen.

5 e) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung in einem arteriovenösen Shunt-Modell in Ratten:

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) werden durch intraperitoneale Gabe einer Rompun/Ketavet-Lösung narkotisiert (12 mg/kg / 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von P.C. Wong *et al.* beschriebene Methode
10 [*Thrombosis Research* 83 (2), 117-126 (1996)] ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. In die Arterie wird ein 8 cm langer Polyethylenkatheter (PE60, Fa. Becton-Dickinson), gefolgt von einem 6 cm langen Tygonschlauch (R-3606, ID 3.2 mm, Fa. Kronlab), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Doppelschlinge gelegten Nylonfaden (60 x 0.26 mm, Fa. Berkley Trilene) enthält,
15 eingebunden. In die Vena jugularis wird ein 2 cm langer Polyethylenkatheter (PE60, Fa. Becton-Dickinson) eingebunden und über einen 6 cm langen Polyethylenkatheter (PE160, Fa. Becton-Dickinson) mit dem Tygonschlauch verbunden. Die Schläuche werden mit physiologischer Kochsalzlösung vor Öffnung des Shuntes gefüllt. Der extrakorporale Kreislauf wird 15 min lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen.
20 Das Leergewicht des Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanz (als Lösung in physiologischer Kochsalzlösung, die mit 0.1 N Salzsäure auf pH 4 eingestellt ist) wird vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs als Bolus-Injektion verabreicht.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

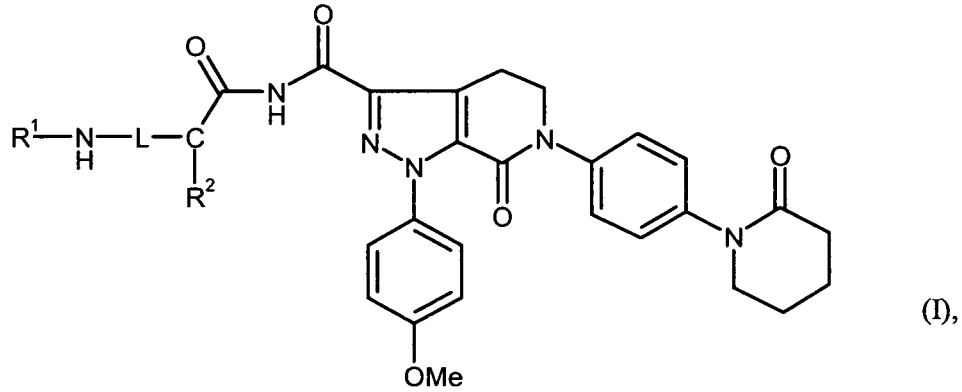
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

i.v.-Lösung:

- 5 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%, die jeweils auf einen pH-Wert von 3-5 eingestellt sind) gelöst. Die Lösung wird gegebenenfalls steril filtriert und/oder in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C_1 - C_4 -Alkoxy,

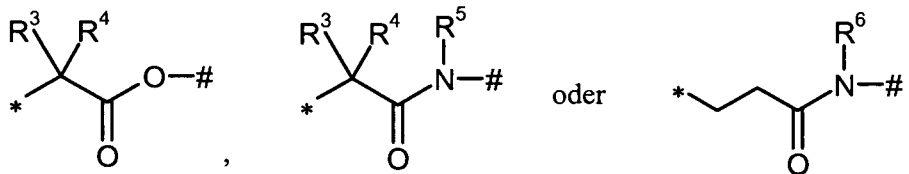
R^2 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht

und

10 L für eine C_1 - C_4 -Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH_2 -Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

oder

L für eine Gruppe der Formel



15 steht, worin

* die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

R^3 für die Seitengruppe einer natürlichen α -Aminosäure oder ihrer Homologe oder Isomere steht,

oder

5 R^1 und R^3 sind über eine $(CH_2)_3$ - oder $(CH_2)_4$ -Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

R^4 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^5 für C_1 - C_4 -Alkyl steht

und

10 R^6 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

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

R^1 für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl steht,

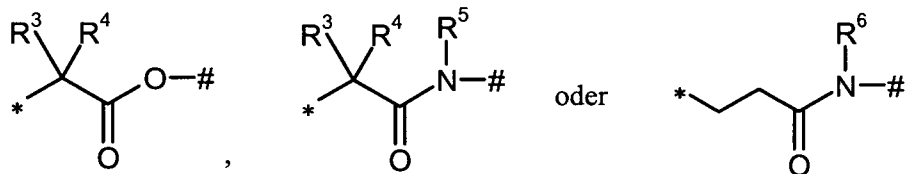
R^2 für Wasserstoff steht

15 und

L für eine C_2 - C_4 -Alkandiyl-Gruppe steht,

oder

L für eine Gruppe der Formel



20 steht, worin

* die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

R³ für Wasserstoff, Methyl, Propan-2-yl, Propan-1-yl, Imidazol-4-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutan-1-yl, 3-Aminopropan-1-yl oder 3-Guanidinopropan-1-yl steht,

oder

5 R¹ und R³ sind über eine (CH₂)₃- oder (CH₂)₄-Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁵ für Methyl steht

10 und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

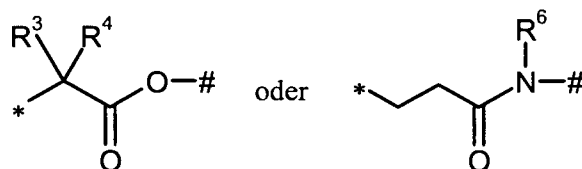
3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

R¹ für Wasserstoff, Methyl oder n-Butyl steht,

15 R² für Wasserstoff steht

und

L für eine CH₂CH₂-Gruppe oder für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20 * die Anknüpfstelle an das N-Atom ist,

die Anknüpfstelle an das C-Atom ist,

R³ für Wasserstoff, Methyl, Propan-2-yl, Propan-1-yl, Imidazol-4-ylmethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 4-Aminobutan-1-yl, 3-Aminopropan-1-yl oder 3-Guanidinopropan-1-yl steht,

oder

5 R¹ und R³ sind über eine (CH₂)₃- oder (CH₂)₄-Gruppe verknüpft und bilden zusammen mit dem Stickstoff- bzw. Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind einen 5- bzw. 6-Ring,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht,

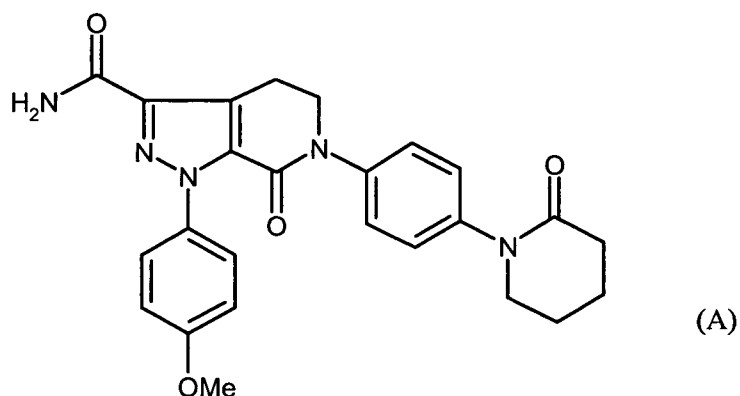
und

10 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

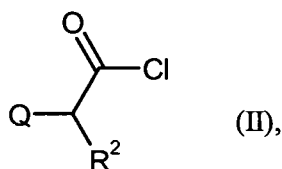
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze

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

15 [A] die Verbindung



zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel

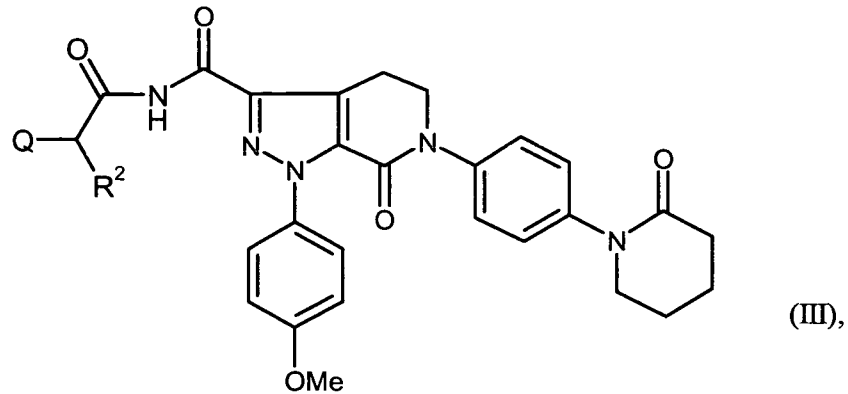


in welcher R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

Q für eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod steht,

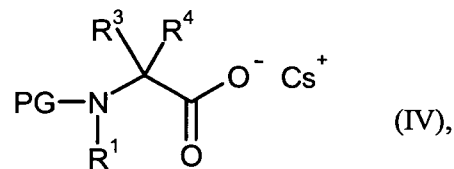
in eine Verbindung der Formel



5

in welcher Q und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese dann in einem inerten Lösungsmittel mit dem Caesiumsalz einer α -Aminocarbonsäure der Formel

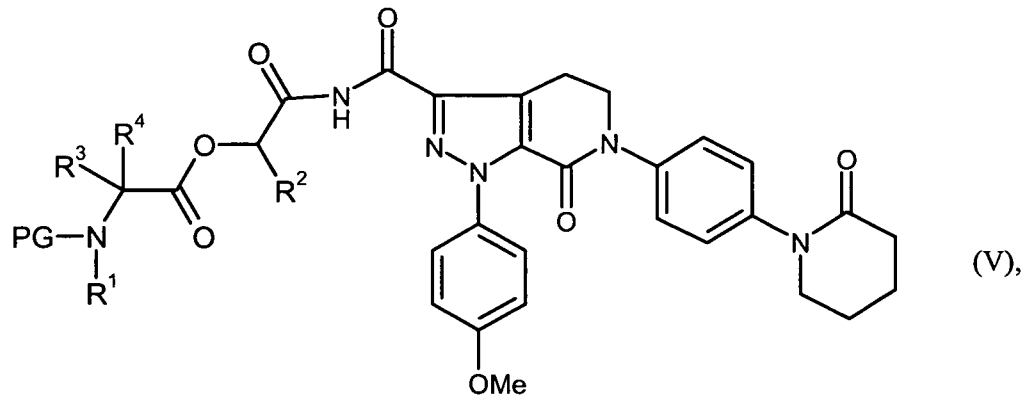


10

in welcher R^1 , R^3 und R^4 jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

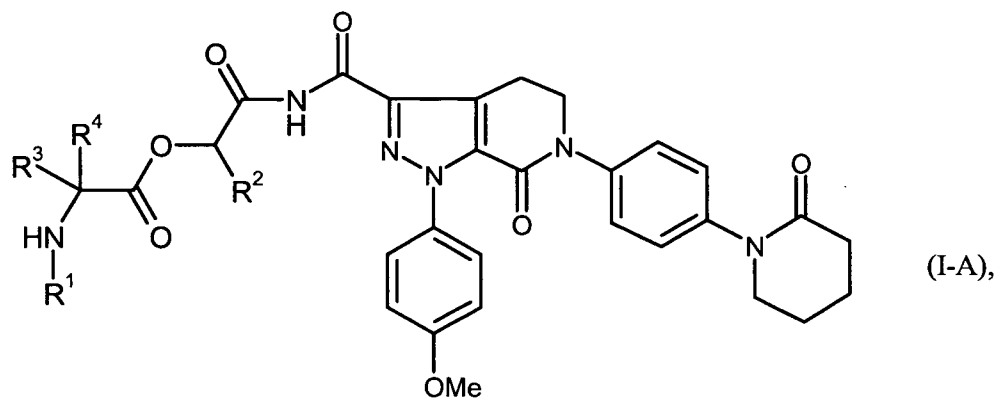
PG für eine Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert.*-Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Z) steht

zu einer Verbindung der Formel



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und PG jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und nachfolgend die Schutzgruppe PG nach üblichen Methoden unter Erhalt einer Verbindung der Formel



5

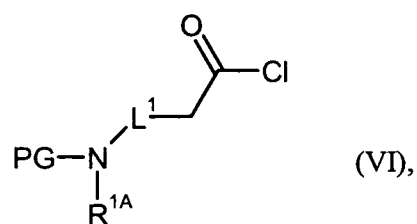
in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

entfernt

oder

[B] Verbindung (A) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel

10



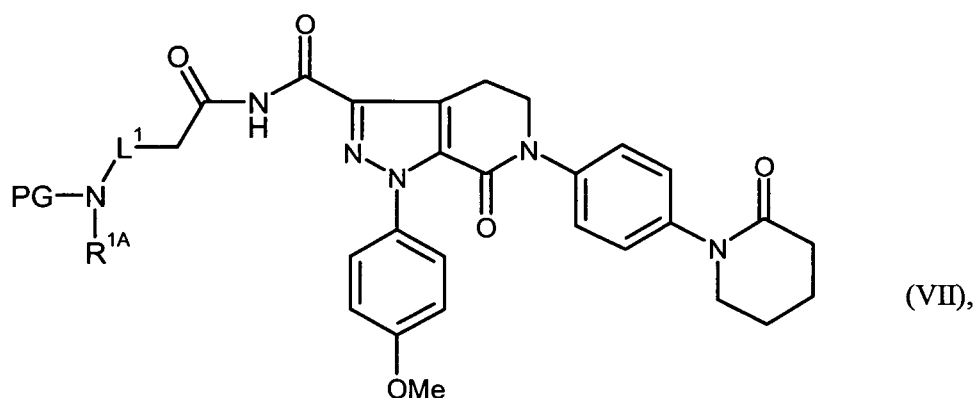
in welcher PG die oben angegebene Bedeutung hat,

R^{1A} für C_1 - C_4 -Alkyl steht, wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C_1 - C_4 -Alkoxy,

und

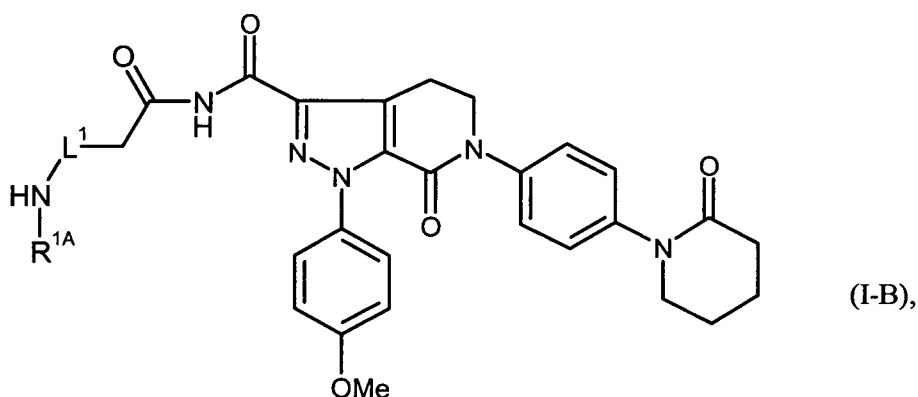
5 L^1 für eine C_1 - C_4 -Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH_2 -Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

zu einer Verbindung der Formel



in welcher R^{1A} , L^1 und PG jeweils die in oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 umsetzt und anschließend die Schutzgruppe PG nach üblichen Methoden unter Erhalt einer Verbindung der Formel

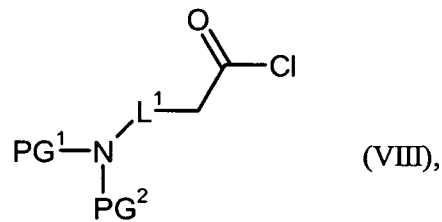


in welcher R^{1A} und L^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

entfernt

15 oder

[C] Verbindung (A) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel



in welcher

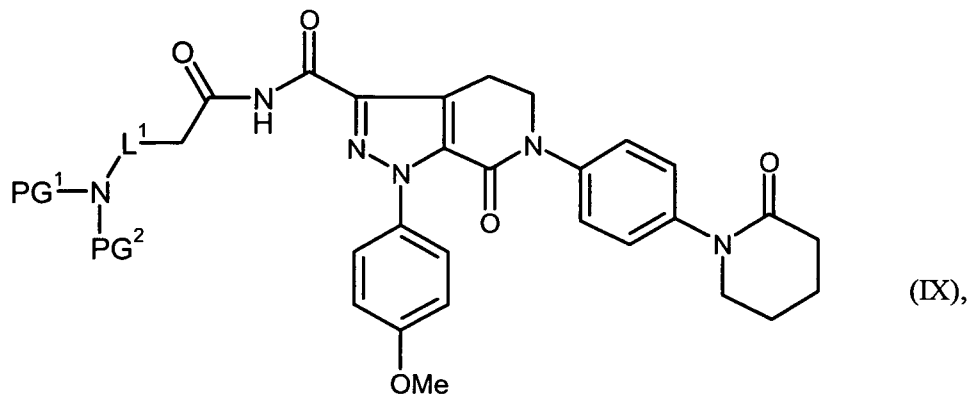
5 L^1 für eine C_1 - C_4 -Alkandiyl-Gruppe steht, in welcher eine CH_2 -Gruppe gegen ein O-Atom ausgetauscht sein kann,

und

PG^1 und PG^2 unabhängig voneinander für eine Amino-Schutzgruppe wie beispielsweise *tert.*-Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z) oder *p*-Methoxybenzyl (PMB) stehen und gleich oder verschieden sein können,

10

zu einer Verbindung der Formel



in welcher L^1 , PG^1 und PG^2 jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und anschließend die Schutzgruppen PG^1 und PG^2 nach üblichen Methoden, gleichzeitig oder sequentiell, unter Erhalt einer Verbindung der Formel

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/005304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4353 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/049681 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ZHOU JIACHENG [US]; OH LYNETTE M [US]; M) 19 June 2003 (2003-06-19) cited in the application page 1, line 6 - page 1, line 9; example 53	1-11
A	WO 01/00622 A (VERTEX PHARMA [US]; STAMOS DEAN P [US]; BETHIEL RANDY S [US]) 4 January 2001 (2001-01-04) cited in the application Seiten 16-20 (Formel I); Seite 26, schema 2	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

17 Oktober 2008

Date of mailing of the international search report

24/10/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/005304

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 03049681	A	19-06-2003	AU 2002346624 A1	23-06-2003			
			BR 0214845 A	07-12-2004			
			CN 1639147 A	13-07-2005			
			EP 1467984 A2	20-10-2004			
			HU 0500109 A2	30-05-2005			
			JP 2005511712 T	28-04-2005			
			MX PA04005508 A	06-12-2004			
			US 2007027186 A1	01-02-2007			

			WO 0100622	A	04-01-2001	AT 248835 T	15-09-2003
AU 780973 B2	28-04-2005						
AU 6337400 A	31-01-2001						
CA 2377278 A1	04-01-2001						
DE 60005017 D1	09-10-2003						
DE 60005017 T2	09-06-2004						
DK 1196414 T3	24-11-2003						
EP 1196414 A1	17-04-2002						
ES 2200902 T3	16-03-2004						
JP 2003503408 T	28-01-2003						
MX PA02000294 A	21-06-2002						
PT 1196414 T	31-12-2003						

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/005304

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/04 A61K31/4353 A61P7/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/049681 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; ZHOU JIACHENG [US]; OH LYNETTE M [US]; M) 19. Juni 2003 (2003-06-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 6 - Seite 1, Zeile 9; Beispiel 53	1-11
A	WO 01/00622 A (VERTEX PHARMA [US]; STAMOS DEAN P [US]; BETHIEL RANDY S [US]) 4. Januar 2001 (2001-01-04) in der Anmeldung erwähnt Seiten 16-20 (Formel I); Seite 26, schema 2	1-11

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
- *8* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2008	24/10/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schmid, Arnold

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/005304

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03049681	A	19-06-2003	AU 2002346624 A1 23-06-2003
			BR 0214845 A 07-12-2004
			CN 1639147 A 13-07-2005
			EP 1467984 A2 20-10-2004
			HU 0500109 A2 30-05-2005
			JP 2005511712 T 28-04-2005
			MX PA04005508 A 06-12-2004
			US 2007027186 A1 01-02-2007
WO 0100622	A	04-01-2001	AT 248835 T 15-09-2003
			AU 780973 B2 28-04-2005
			AU 6337400 A 31-01-2001
			CA 2377278 A1 04-01-2001
			DE 60005017 D1 09-10-2003
			DE 60005017 T2 09-06-2004
			DK 1196414 T3 24-11-2003
			EP 1196414 A1 17-04-2002
			ES 2200902 T3 16-03-2004
			JP 2003503408 T 28-01-2003
			MX PA02000294 A 21-06-2002
			PT 1196414 T 31-12-2003