

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Dezember 2007 (06.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/137792 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004694

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Mai 2007 (25.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 025 319.1 31. Mai 2006 (31.05.2006) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner-Str. 56, 51375 Leverkusen (DE). WUNBERG, Tobias [DE/AT]; Gaadner Strasse 78/3, A-2371 Hinterbrühl (AT). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). HEITMEIER, Stefan [DE/DE]; Am Wasserturm 56, 42489 Wülfrath (DE).

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

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

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

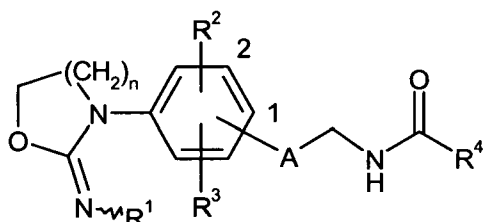
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE HETEROZYKLEN UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to substituted heterocycles of the formula (I), to processes for their preparation, to their use for treatment and/or prophylaxis of disorders and to their use for producing medicaments for treatment and/or prophylaxis of disorders, especially of thromboembolic disorders.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Heterozyklen der Formel (I), 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 2007/137792 A1

Substituierte Heterozyklen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft neue substituierte Heterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

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

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

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

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

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

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

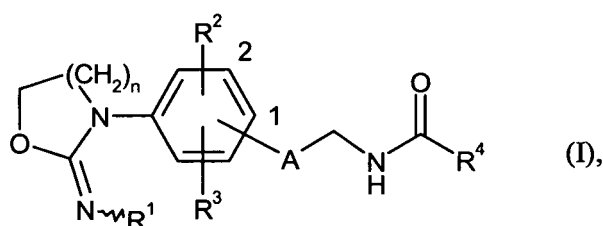
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor Xa eines der wichtigsten Targets für antikoagulatorische Wirkstoffe dar [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* **1999**, *93*, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* **2002**, *27*,

669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 264-271; U.J. Ries, W. Wiener, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* **2003**, *28*, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* **2005**, *56*, 63-77 (online-Publikation August 2004)].

Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind. Eine große Anzahl von direkten Faktor Xa-Inhibitoren ist bislang bekannt [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, „Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, „New antithrombotic drugs on the horizon“ *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, „The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* **2004**, *7*, 460-469; A. Casimiro-Garcia *et al.*, „Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors“ *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, *15*, 119-145]. Weiterhin sind nicht-peptidische, niedermolekulare Faktor Xa-Inhibitoren beispielsweise auch in WO 06/002099 und WO 03/026652 beschrieben.

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

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

A für ein 5-gliedriges Heteroaryl oder ein 5-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden sind und Heteroaryl und Heterocyclyl selber eine 1,3-Verknüpfung mit dem Phenyl-Ring und der Carbonylaminomethyl-Gruppe aufweisen,

und

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit einem Substituenten R^8 ,

wobei R^8 am Nachbaratom des Atoms gebunden ist, an das die Carbonylamino-
methyl-Gruppe gebunden ist, und eine 1,4-Verknüpfung zum Phenyl-Ring aufweist

5 und

wobei das Atom, an das R^8 gebunden ist, ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom ist

und

wobei R^8 für Halogen, Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Al-
kylamino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-
aminocarbonyl, Aminosulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylaminosulfonyl oder C_1 - C_4 -Alkyl-
sulfonyl steht,

worin Alkyl, Alkylamino und Alkylaminosulfonyl substituiert sein können
mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der
Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylamino,
Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkyl-
aminocarbonyl und über ein Stickstoffatom gebundenes 5- oder 6-
gliedriges Heterocyclyl,

15 und

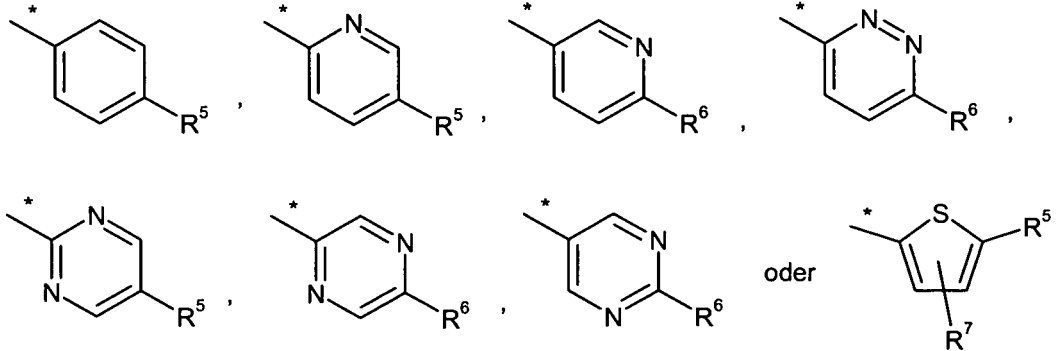
worin Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten,
wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus
Hydroxy, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino und über ein Stickstoffatom
gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl,

20 R^1 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkylcarbonyl, C_3 - C_7 -
Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder
25 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

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

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl steht,

R⁴ für eine Gruppe der Formel



5

steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

10

R⁶ für Wasserstoff, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

und

R⁷ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino oder C₁-C₄-Alkyl steht,

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

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

20

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
5 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 An-
10 wendungen 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, Trifluor-
15 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

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

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

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder
30

inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

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

- 5 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonyl 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-
10 Butoxy.

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

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

- 20 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, tert-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-iso-Propyl-*N*-n-propylaminocarbonyl und *N*-tert-Butyl-*N*-
25 methylaminocarbonyl. *C*₁-*C*₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, iso-Propylaminosulfonyl, tert-Butylaminosulfonyl, *N,N*-
30 Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-iso-Propyl-*N*-n-propylaminosulfonyl und *N*-tert-Butyl-*N*-methylamino-

sulfonyl. C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl und tert-Butylsulfonyl.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Heterocyclyl steht für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyll, Pyrrolinyl, Isoxazolinyll und Morpholinyl.

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

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

In den Formeln der Gruppe, die für R⁴ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R⁴ gebunden ist.

In den Formeln der Gruppe, die für A stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein #1 oder #2 steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das A gebunden ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

A für ein 5-gliedriges Heteroaryl oder teilweise ungesättigtes 5-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden sind und Heteroaryl und Heterocyclyl selber eine 1,3-Verknüpfung mit dem Phenyl-Ring und der Carbonylaminomethyl-Gruppe aufweisen,

und

5 wobei Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit einem Substituenten R^8 ,

wobei R^8 am Nachbaratom des Atoms gebunden ist, an das die Carbonylaminomethyl-Gruppe gebunden ist, und eine 1,4-Verknüpfung zum Phenyl-Ring aufweist

und

10 wobei das Atom, an das R^8 gebunden ist, ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom ist

und

wobei R^8 für Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminomethyl, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Hydroxycarbonylethyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, Aminocarbonylethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-

15 carbonylethyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonylethyl, Aminosulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylaminosulfonyl oder C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy und Amino,

20

und

worin Ethylaminocarbonyl und Propylaminocarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_4 -Alkylamino,

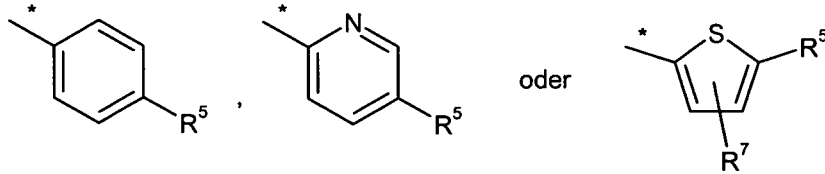
25

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

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

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, Cyclopropyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylamino-carbonyl steht,

R⁴ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R⁵ für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl oder Methoxy steht,

10 und

R⁷ für Wasserstoff steht,

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

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

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

15 A für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

#1 die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring ist, und in 1 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

20

#2 die Anknüpfstelle an die Carbonylaminomethyl-Gruppe ist,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Alkylaminomethyl, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl-methyl steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy und Amino,

10 und

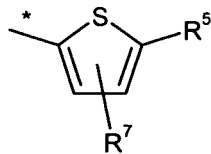
worin Ethylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino und C₁-C₄-Alkylamino,

R¹ für Wasserstoff steht,

15 R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

R⁴ für eine Gruppe der Formel



20 steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R⁵ für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

und

R⁷ für Wasserstoff steht,

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

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

n für die Zahl 1 steht,

5 A für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

10 #1 die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring ist, und in 1 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

#2 die Anknüpfstelle an die Carbonylaminomethyl-Gruppe ist,

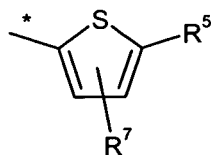
15 R⁸ für Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aminomethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylaminomethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, Hydroxyethylaminocarbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminoethylaminocarbonyl steht,

R¹ für Wasserstoff steht,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

R⁴ für eine Gruppe der Formel



20

steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^5 für Chlor steht,

und

5 R^7 für Wasserstoff steht,

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

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

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher A für eine Gruppe der Formel



10 steht,

wobei

#1 die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring ist, und in 1 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

#2 die Anknüpfstelle an die Carbonylaminomethyl-Gruppe ist,

15 und

R^8 für Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aminomethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 für Wasserstoff steht.

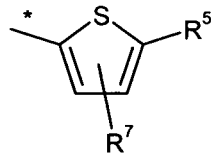
20 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 und R^3 für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 für Wasserstoff und R^3 für Fluor steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 für eine Gruppe der Formel



steht, wobei * die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist, R^5 für Chlor steht und R^7 für Wasserstoff steht.

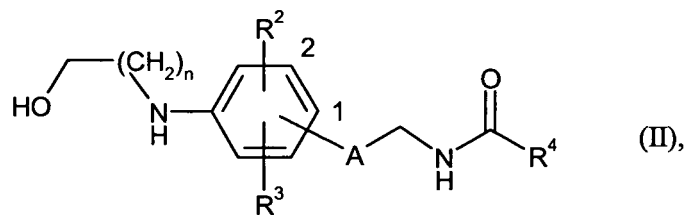
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

10

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

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

15 [A] die Verbindungen der Formel

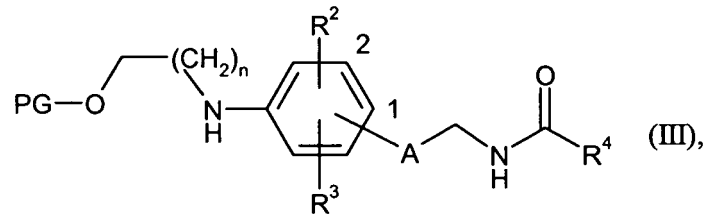


in welcher n , A , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

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

20 oder

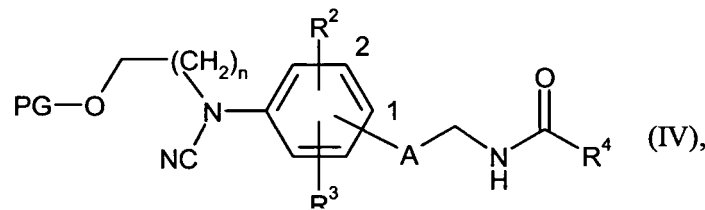
[B] die Verbindungen der Formel



in welcher n , A , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, und

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

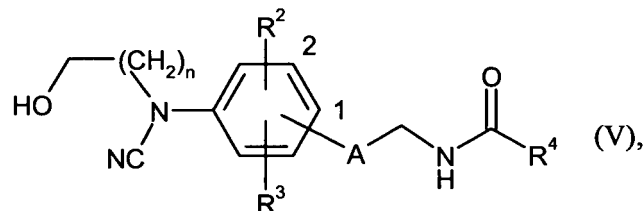
in einem dreistufigen Verfahren zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit Bromcyan, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, zu Verbindungen der Formel



in welcher n , A , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, und

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

und anschließend durch Abspaltung der Schutzgruppe PG zu Verbindungen der Formel

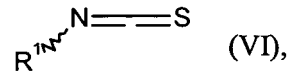


in welcher n , A , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 umgesetzt werden und in der dritten Stufe die Verbindungen der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Wasserstoff steht, cyclisiert werden, wobei die Abspaltung der Schutzgruppe und die Cyclisierung bevorzugt in einem Reaktionsschritt erfolgen,

oder

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



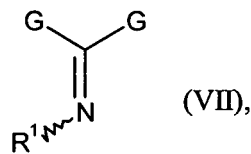
in welcher

- 5 R^1 für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₇-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

umgesetzt werden und in der zweiten Stufe cyclisiert werden,

oder

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



10

in welcher

R^1 für Cyano oder C₁-C₄-Alkyl steht, und

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

umgesetzt werden,

15 oder

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

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

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base, oder

durch Lösen der Salze in einem organischen Lösungsmittel und Ausschütteln mit wässrigen Lösungen von basischen Salzen wie Natriumhydrogencarbonat.

In einem alternativen Verfahren werden die Salze in Wasser gelöst und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die Base ausgefällt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Umsetzung nach Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. N. Maezaki, A. Furusawa, S. Uchida, T. Tanaka, *Tetrahedron*
25 **2001**, *57*, 9309-9316, G. Berecz, J. Reiter, G. Argay, A. Kalman, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 319-326, R. Evers, M. Michalik, *J. Prakt. Chem.* **1991**, *333*, 699-710, R. Mohr, A. Buschauer, W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1988**, *321*, 221-227, P. J. Garratt, et al., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 829-834 oder V.A. Vaillancourt et al., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1231-1248.

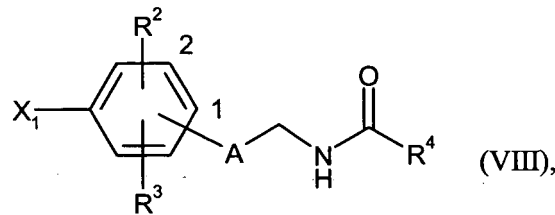
Die Umsetzung nach Verfahren [E] erfolgt im Allgemeinen in Analogie zu literaturbekannten Verfahren, wie beschrieben in z. B. G. Zinner, G. Nebel, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Ges.* **1970**, *303*,
30 385-390.

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

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

Die Einführung von Trimethylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl als bevorzugt verwendete Hydroxy-Schutzgruppen (PG) erfolgt im Allgemeinen durch Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid, tert.-Butyldimethylsilylchlorid oder tert.-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat in Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dichlormethan als Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von
10 Imidazol oder 2,6-Dimethylpyridin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

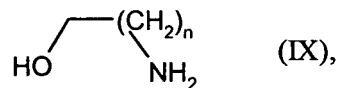


15 in welcher

A, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, und

X¹ für Brom oder Iod steht,

mit Verbindungen der Formel



20 in welcher n die oben angegebene Bedeutung hat,

umgesetzt werden.

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

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise aprotische Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt ist Dioxan.

Kupfer(I)-Salze sind beispielsweise Kupfer(I)-iodid, Kupfer(I)-chlorid oder Kupfer(I)-oxid, bevorzugt ist Kupfer(I)-iodid.

- 5 Basen sind beispielsweise Kaliumphosphat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt ist Kaliumphosphat.

Diamin-Liganden sind beispielsweise 1,2-Diamine wie *N,N'*-Dimethylethylendiamin.

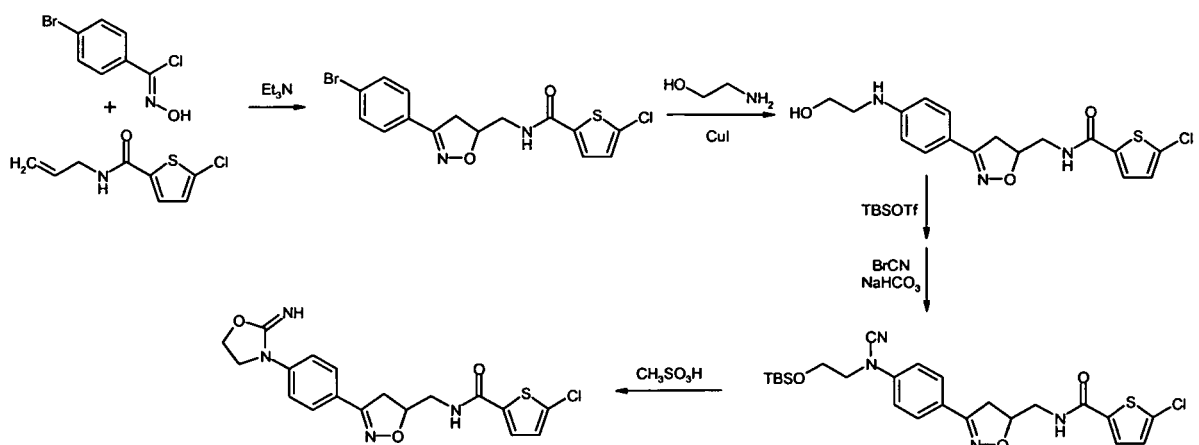
- Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach dem Fachmann bekannten Verfahren zum Aufbau des Heterozyklus A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.
- 10

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

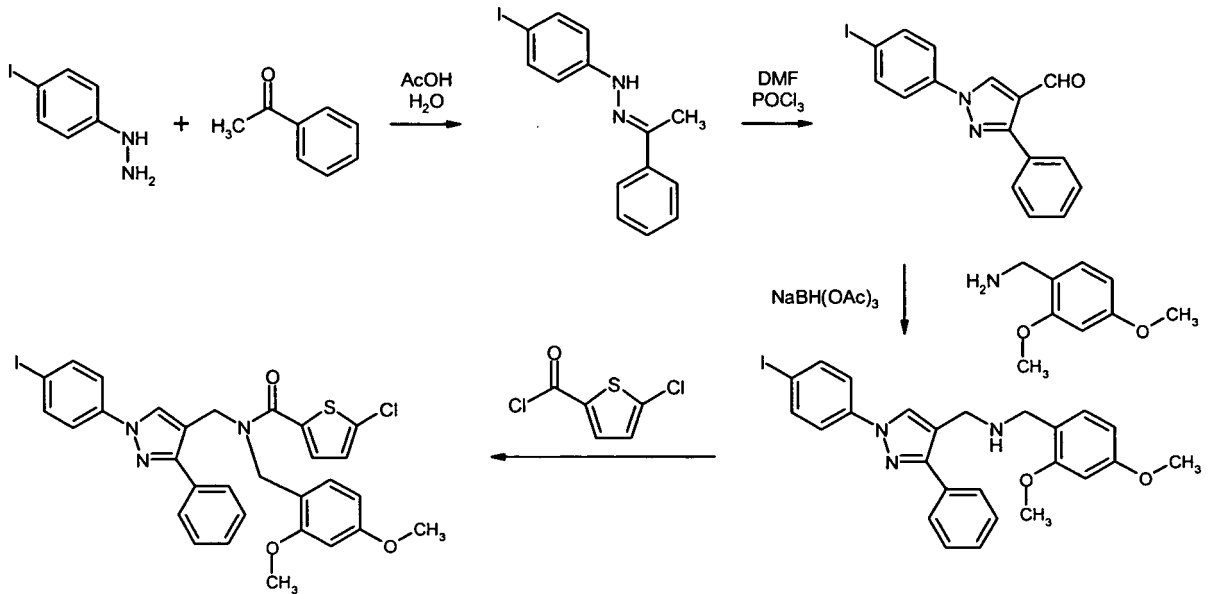
- Der Stickstoff des Amides in Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV), (V) und (VIII) kann gegebenenfalls während der Umsetzung mit einer dem Fachmann bekannten Schutzgruppe geschützt sein, bevorzugt ist eine 2,4-Dimethoxybenzyl-Gruppe, die unter den Bedingungen der letzten Stufe der Synthese der Verbindungen der Formel (I) abgespalten wird.
- 15

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

Schema 1



Schema 2



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

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

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

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

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

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-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

Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

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

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

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der 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.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

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

30 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 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten,
25 Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

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

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

30

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

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.
- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden
- 15 muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

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

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

A. BeispieleAbkürzungen

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

LC-MS- und HPLC-Methoden

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

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

Methode 3: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

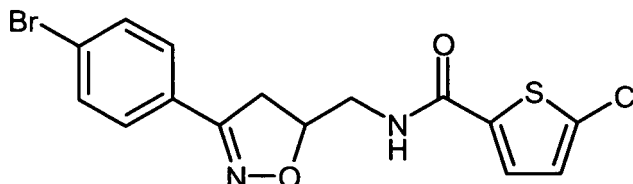
Methode 4: Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow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

Methode 5: 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, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6: Säule: GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 10 μ M, 250 mm x 30 mm; Laufmittel und Gradientenprogramm: Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 (0–3 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 \rightarrow 95:5 (3–27 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 95:5 (27–34 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 (34–38 min); Fluss: 50 ml/min; Temperatur: 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A**

N-{[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



- 5 Eine Lösung von 748 mg (3.708 mmol) 4-Brom-*N*-hydroxybenzimidoylchlorid (M.R. Barbachyn et al., *J. Med. Chem.* **46**(2), 284-302 (2003)) und 1.0 g (4.265 mmol) *N*-Allyl-5-chlorthiophen-carbonsäureamid in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei 0°C tropfenweise mit 594 µl (4.265 mmol) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Der
- 10 erhaltene Rückstand wird mit einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 verrührt. Das darin unlösliche Produkt wird abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.1 g (71% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

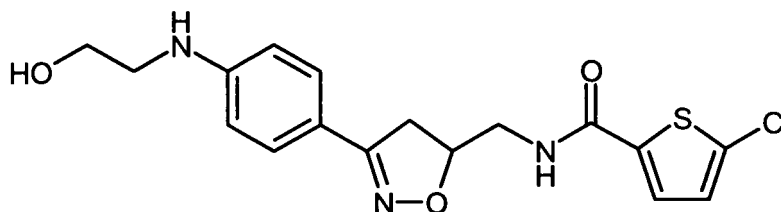
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8.90 (t, 1H), 7.67 (2 d, zusammen 3H), 7.60 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.21 (dd, 1H).

- 15 HPLC (Methode 3): R_t = 2.36 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 399/401/403 (⁷⁹Br/⁸¹Br, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 2A

5-Chlor-*N*-[3-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-4,5-dihydroisoxazol-5-yl]methyl]thiophen-2-carbonsäureamid



20

1.09 g (2.737 mmol) des Produktes aus Beispiel 1A werden in 20 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und nacheinander mit 397 µl (6.569 mmol) Aminoethanol, 104 mg (0.547 mmol) Kupfer(I)-jodid, 2.32 g (10.95 mmol) Kaliumphosphat und 175 µl (1.642 mmol) *N,N'*-Dimethylethylendiamin

versetzt. Die Rückflußapparatur wird durch wiederholtes Anlegen eines leichten Vakuums und Begasen mit Argon inertisiert. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Da der Umsatz nach dieser Zeit etwa 50% beträgt, läßt man das Gemisch auf RT kommen und versetzt erneut mit den gleichen Mengen an Aminoethanol, Kupfer(I)-jodid, Kaliumphosphat und *N,N'*-
 5 Dimethylethylendiamin. Es wird nach Inertisieren weitere 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit läßt man auf RT abkühlen. Es wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Es wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat im
 10 Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Die erhaltene Produktfraktion wird mit einem Gemisch aus Acetonitril und *N,N*-Dimethylformamid verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 152 mg (15% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

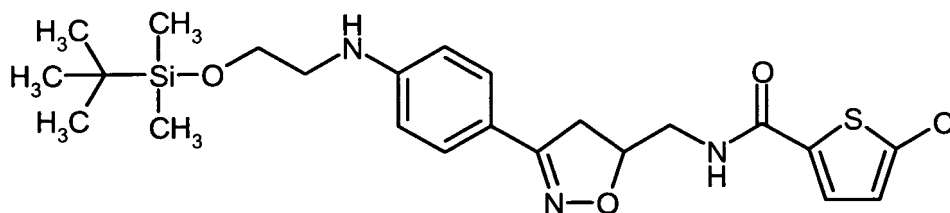
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.88 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.61
 15 (d, 2H), 6.09 (t, 1H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.72 (t, 1H), 3.54 (dt, 2H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.17-3.08 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.62 min.

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 380/382 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺, 397/399 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 3A

N-[(3-{4-[(2-[[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)amino]phenyl}-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid
 20



Eine Suspension von 146 mg (0.384 mmol) des Produktes aus Beispiel 2A und 67 µl (0.577 mmol) 2,6-Dimethylpyridin in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -50°C mit 93 µl (0.404 mmol) *tert.*-Butyl(dimethyl)silyl-trifluormethansulfonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden
 25 bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden ca. 30 ml Wasser zugesetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird mittels

präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Es werden 136 mg (72% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

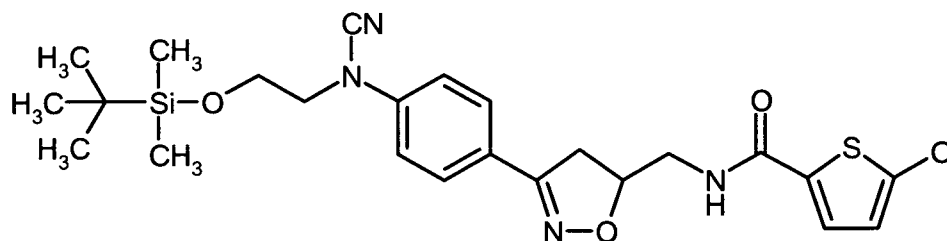
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.86 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.58 (d, 2H), 6.08 (t, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.39-3.33 (m, 3H), 3.17 (dt, 2H), 3.08 (dd, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

HPLC (Methode 3): R_t = 2.99 min.

MS (ESIpos, m/z): 494/496 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 4A

N-[(3-{4-[(2-{[*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]phenyl}-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



In einem dickwandigen Glasröhrchen mit Schraubverschluss wird ein Gemisch aus 106 mg (0.215 mmol) des Produktes aus Beispiel 3A, 54 mg (0.644 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 86 µl (0.257 mmol) einer 3-molaren Lösung von Bromcyan in Dichlormethan in 5 ml Tetrahydrofuran insgesamt 5 Tage auf 40-50°C erwärmt. Dabei wird jeweils nach Ablauf des ersten bis vierten Tages das Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur geöffnet und nochmals die gleichen Mengen Bromcyanlösung und Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt. Nach Ablauf der fünf Tage wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, filtrieren und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in Acetonitril gelöst und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Dabei fällt das Produkt aus. Es wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 71 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

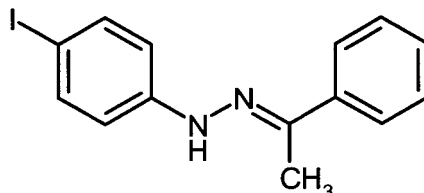
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.87 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.48 (dd, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 0.82 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 5.33$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 519/521 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 536/538 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 5A

Acetophenon-(4-jodphenyl)hydrazon



5

Eine Lösung von 2.0 g (8.546 mmol) 4-Jodphenylhydrazin in 30 ml 50%-iger Essigsäure wird mit einer Lösung von 1.54 g (12.82 mmol) Acetophenon in 10 ml des gleichen Lösemittels versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein Niederschlag ausfällt. Nach 30 Minuten wird der Niederschlag abfiltriert und nacheinander mit Wasser und Cyclohexan gut gewaschen. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.95 g (68% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

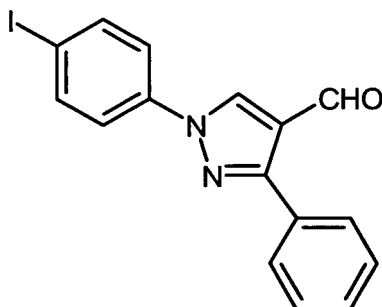
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 2.25 (s, 3H).

HPLC (Methode 4): $R_t = 3.22$ min.

15 MS (ESIpos, m/z): 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 6A

1-(4-Jodphenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyd



Bei 0°C werden 1.08 ml (11.58 mmol) Phosphorylchlorid (POCl_3) langsam zu 10 ml wasserfreiem

20 N,N -Dimethylformamid zugetropft. Nach 30 Minuten bei 0°C wird eine Lösung von 1.95 g (5.792

mmol) des Produktes aus Beispiel 5A in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid zugetropft und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen, rührt eine weitere Stunde, bevor man auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, versetzt mit 80 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 1.34 g (62% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

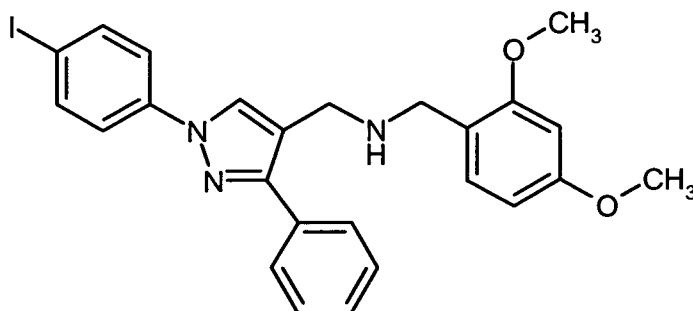
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.98 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 4H), 7.82 (d, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H).

HPLC (Methode 4): R_t = 3.08 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 375 (M+H)⁺.

15 **Beispiel 7A**

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-{[1-(4-jodphenyl)-3-phenyl-*1H*-pyrazol-4-yl]methyl}methanamin



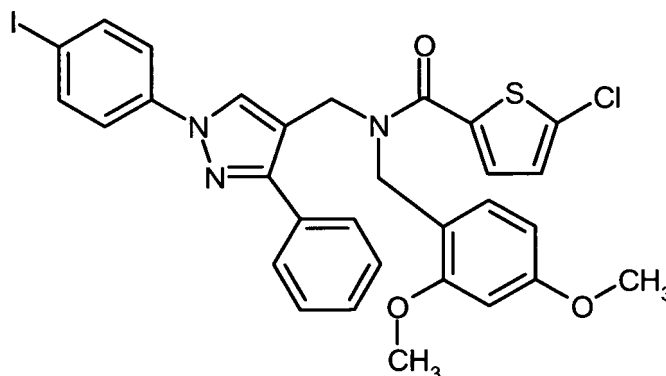
1.34 g (3.581 mmol) des Produktes aus Beispiel 6A und 538 µl (3.581 mmol) 2,4-Dimethoxybenzylamin werden in 40 ml Dichlorethan gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1.52 g (7.162 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 820 µl (14.33 mmol) Eisessig zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt. Es werden 1.89 g der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 5): $R_t = 2.10$ min (60%).

MS (ESIpos, m/z): 526 (M+H)⁺.

Beispiel 8A

5 5-Chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N*-{[1-(4-iodphenyl)-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]methyl}-
thiophen-2-carbonsäureamid



10 Eine Lösung von 1.89 g (3.597 mmol) des Produktes aus Beispiel 7A und 1.25 ml Diisopropylethylamin (Hünig-Base) in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden mit einer Lösung von 651 mg (3.597 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid in 10 ml wasserfreiem
15 Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert, eingedampft und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Methode 6) gereinigt. Es werden 1.05 g (43% d.
15 Th.) der Titelverbindung erhalten.

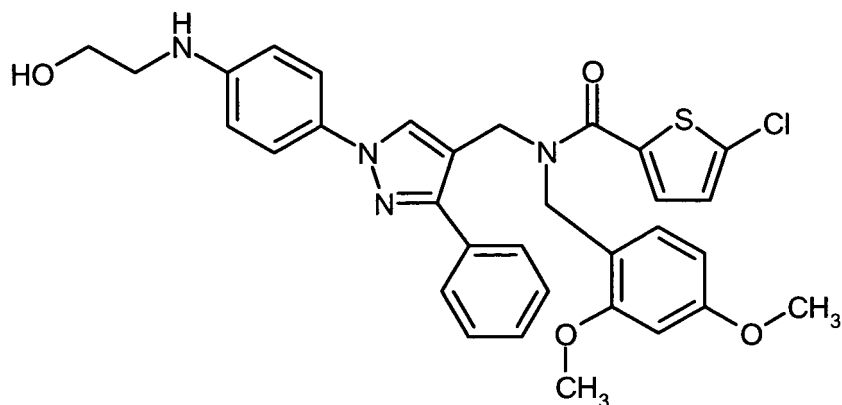
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8.53 (breit, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.15 (breit, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.01 (breit, 1H), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.70 (breit, 2H), 4.58 (s, breit, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (breit, 3H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 6.47$ min.

20 MS (ESIpos, m/z): 670/672 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 9A

5-Chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N*-[(1-{4-[(2-hydroxyethyl)amino]phenyl}-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]thiophen-2-carbonsäureamid



- 5 372 mg (0.555 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden wie unter Beispiel 2A beschrieben mit Aminoethanol umgesetzt. Nach Reinigung über präparative HPLC (Methode 6) werden 158 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

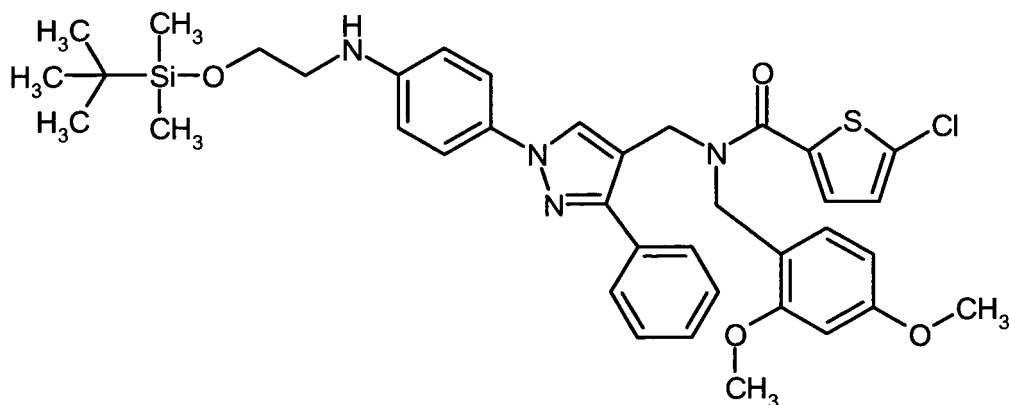
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.18 (s, breit, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.16 (breit, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.00 (breit, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.49-6.43 (m, 2H), 5.73 (t, 1H), 4.72-4.67 (m, 2H); 4.56 (s, breit, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.60-3.54 (m, 5H); 3.13 (dt, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.74 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 603/605 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 10A

- 15 *N*-[(1-{4-[(2-{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)amino]phenyl}-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]-5-chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)thiophen-2-carbonsäureamid



210 mg (0.350 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A werden analog zu dem unter Beispiel 3A beschriebenen Verfahren zu 194 mg (78% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

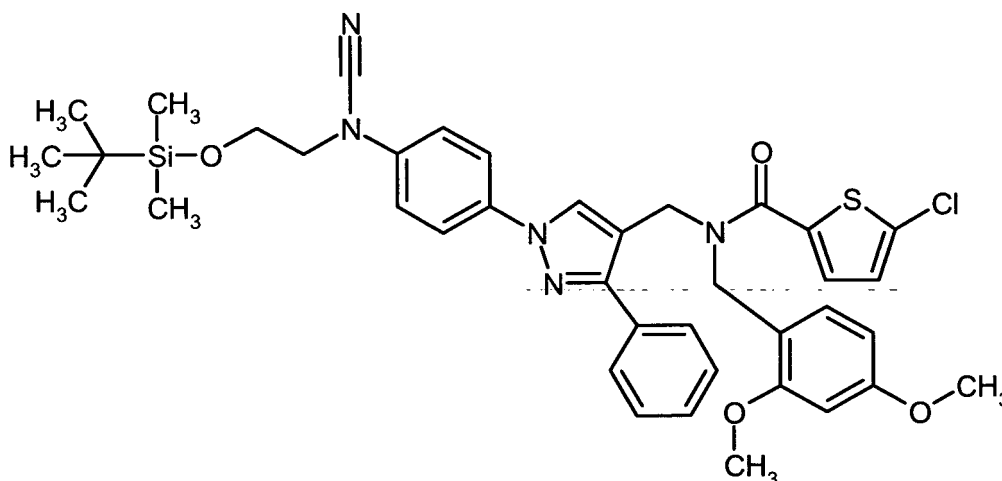
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.20 (s, breit, 1H), 7.57-7.54 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.15 (breit, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (breit, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.49-6.43 (m, 2H), 5.77 (t, 1H), 4.70 (breit, 2H), 4.56 (s, breit, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (breit, 3H), 3.19 (dt, 2H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.86 min.

MS (ESIpos, m/z): 717/719 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 11A

N-[(1-{4-[(2-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)(cyano)amino]phenyl}-3-phenyl-*1H*-pyrazol-4-yl)methyl]-5-chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)thiophen-2-carbonsäureamid



192 mg (0.268 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10A werden analog zu dem unter Beispiel 4A beschriebenen Verfahren zu 173 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

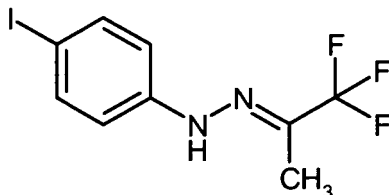
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.47 (breit, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (breit, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (breit, 1H), 6.50-6.45 (m, 2H), 4.73 (breit, 2H), 4.60 (s, breit, 2H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (breit, 3H).

HPLC (Methode 3): R_t = 3.41 min.

MS (ESIpos, m/z): 742/744 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 12A

1,1,1-Trifluoraceton-(4-jodphenyl)hydrazon



5 Analog zu dem unter Beispiel 5A beschriebenen Verfahren werden 2.5 g (10.68 mmol) 4-Jodphenylhydrazon und 2.28 ml (16.02 mmol) Trifluoraceton zu 2.18 g (62% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

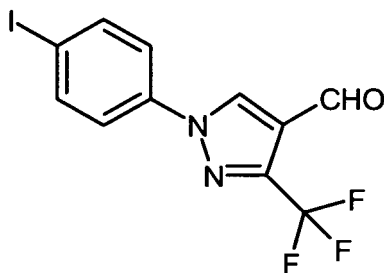
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.57 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 2.05 (s, 3H).

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.74$ min.

MS (ESIneg, m/z): 327 (M-H) $^+$.

10 **Beispiel 13A**

1-(4-Jodphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd



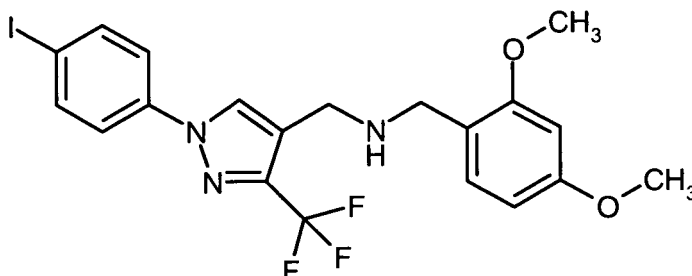
Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 2.18 g (6.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A zu 2.46 g (100% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.97 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.50 (d, 2H).

HPLC (Methode 4): $R_t = 2.89$ min.

Beispiel 14A

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-*N*-{[1-(4-jodphenyl)-3-(trifluormethyl)-*1H*-pyrazol-4-yl]methyl}-methanamin



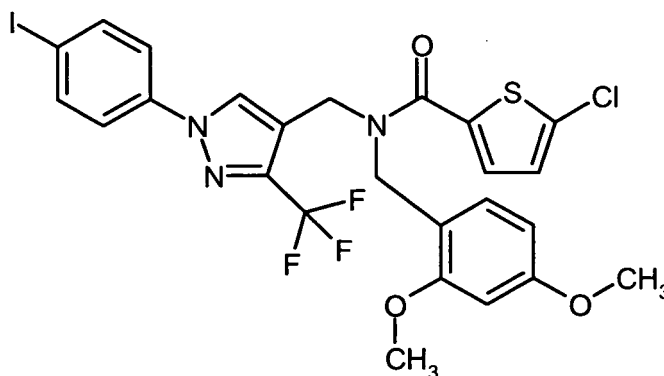
- 5 Analog zu dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden 2.43 g (6.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A zu 3.46 g (100% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 1.87$ min.

MS (ESIpos, m/z): 518 (M+H)⁺.

Beispiel 15A

- 10 5-Chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N*-{[1-(4-jodphenyl)-3-(trifluormethyl)-*1H*-pyrazol-4-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



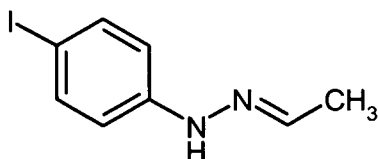
Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden 3.43 g (6.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A zu 987 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 8.63 (s, breit, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.09 (breit, 1H), 6.54-6.49 (m, 2H), 4.68 (s, breit, 2H), 4.58 (s, breit, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 6.25$ min.

Beispiel 16A

Acetaldehyd-(4-jodphenyl)hydrazon



Analog zu dem unter Beispiel 5A beschriebenen Verfahren werden 17.5 g (74.77 mmol) 4-Jodphenylhydrazon und 6.27 ml (112.2 mmol) Acetaldehyd zu 12.5 g (64% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

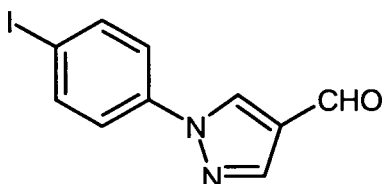
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.18 (s, breit, 1H), 7.46 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.57 (quart, 1H), 1.83 (d, 3H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.59$ min.

10 MS (ESIpos, m/z): 261 (M+H) $^+$.

Beispiel 17A

1-(4-Jodphenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehyd



Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 12.5 g (48.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A zu 6.37 g (40% d. Th., bezogen auf 90% Reinheit) der Titelverbindung umgesetzt. Anstelle von 60°C wird der Ansatz bei 80°C gerührt.

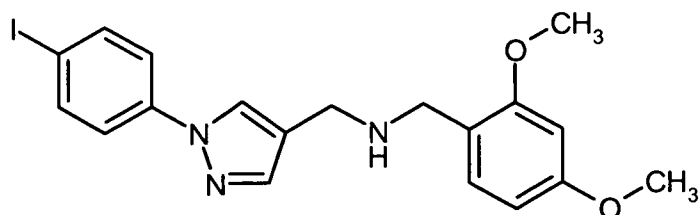
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.91 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.73 (d, 2H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.44$ min.

20 MS (ESIpos, m/z): 299 (M+H) $^+$.

Beispiel 18A

1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-N-{{1-(4-jodphenyl)-1H-pyrazol-4-yl}methyl}methanamin



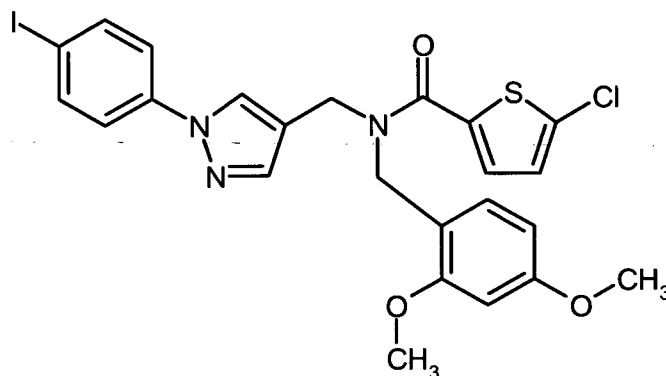
Analog zu dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden 6.30 g (21.14 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A zu 9.5 g (62% d. Th., bezogen auf 62% Reinheit) der Titelverbindung umgesetzt.

5 HPLC (Methode 5): $R_t = 1.70$ min.

MS (ESIpos, m/z): 450 (M+H)⁺.

Beispiel 19A

5-Chlor-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N*-{[1-(4-jodphenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



10

Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden 9.5 g (21.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18A zu 5.14 g (37% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

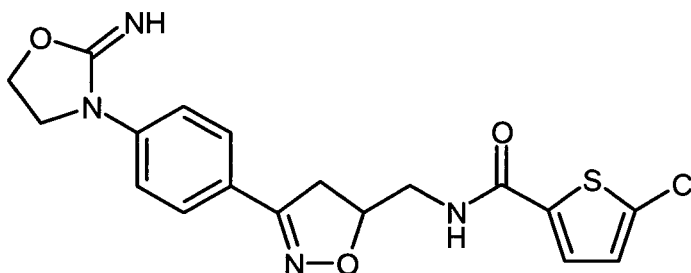
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 8.33 (breit, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.17 (breit, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 6.53-6.51 (m, 2H), 4.62 (breit, 2H), 4.46 (breit, 2H), 3.73 (s, 3H),
 15 3.71 (s, 3H).

HPLC (Methode 3): $R_t = 3.08$ min.

MS (ESIpos, m/z): 594/596 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1**

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



5

Eine Suspension von 71 mg (0.137 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A und 19 μ l (0.287 mmol) Methansulfonsäure in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wird bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt. Dabei entsteht eine klare Lösung, die zur Trockene am Rotationsverdampfer eingedampft wird. Der Rückstand wird mit 2 ml Wasser aufgenommen und mit 0.6 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Dabei fällt das Produkt aus. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 48 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.90 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.33 (s, breit, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.49 (dd, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.20 (dd, 1H).

15

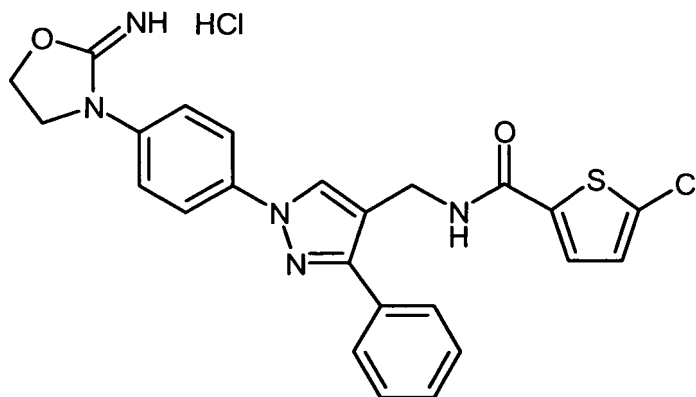
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.75$ min.

MS (ESIpos, m/z): 405/407 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 2

5-Chlor-*N*-({1-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl}methyl)-thiophen-2-carbonsäureamid-Hydrochlorid

20



172 mg (0.232 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A wird analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Abweichend davon wird das Reaktionsgemisch vor dem Eindampfen zur Trockene noch mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 Minuten bei 40 °C gerührt. Dann werden alle flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Acetonitril aufgenommen und über Celite filtriert. Das Filtrat wird eingengt, in Methanol gelöst und mit 1 ml 1-molarer Salzsäure versetzt. Es wird erneut eingedampft. Das Lösen in Methanol und Eindampfen nach Salzsäure-Zusatz wird noch einmal wiederholt. Es werden 110 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

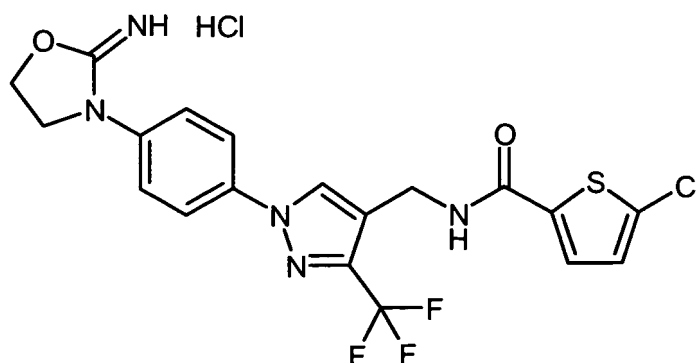
10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.64 (s, breit, 1H), 9.07 (t, 1H), 8.90 (s, breit, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.77 (t, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.27 (t, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.32 min.

MS (ESIpos, m/z): 478/480 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

15 **Beispiel 3**

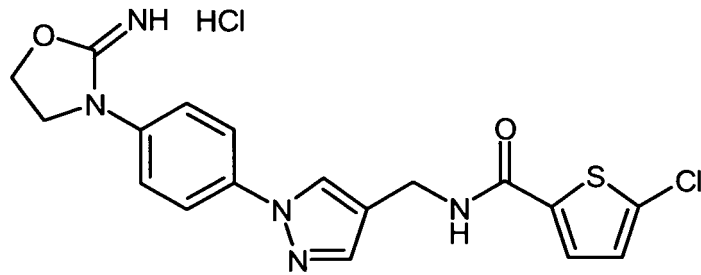
5-Chlor-N-({1-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl}methyl)thiophen-2-carbonsäureamid-Hydrochlorid



Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 15A analog zu den unter den Beispielen 9A, 10A, 11A und 2 beschriebenen Verfahren gewonnen.

Beispiel 4

5 5-Chlor-*N*-({1-[4-(2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}methyl)thiophen-2-carbonsäureamid-Hydrochlorid



Die Titelverbindung wird aus der Verbindung aus Beispiel 19A analog zu den unter den Beispielen 9A, 10A, 11A und 2 beschriebenen Verfahren gewonnen.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

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

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

10 Die vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden:

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

Zur Bestimmung der Faktor Xa-Hemmung der oben aufgeführten Substanzen wird ein
15 biochemisches Testsystem aufgebaut, in dem die Umsetzung eines Faktor Xa-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Faktor Xa benutzt wird. Dabei spaltet Faktor Xa aus dem peptischen Substrat Aminomethylcoumarin ab, das fluoreszent gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Zu testende Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst
20 und 15 min mit humanem Faktor Xa (1.3 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], pH 7.4) bei 22°C inkubiert. Anschließend wird das Substrat (5 μ mol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von der Firma Bachem) hinzugefügt. Nach einer Inkubation von 30 min wird die Probe bei einer Wellenlänge von 360 nm angeregt und die Emission bei 460 nm gemessen. Die gemessenen
25 Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC_{50} -Werte berechnet.

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

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	7.9
2	1.4

a.2) *Bestimmung der Selektivität*

Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich Faktor Xa -Hemmung werden die
5 Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Trypsin und Plasmin hin
untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Trypsin (83 mU/ml von Sigma) und
Plasmin (0.1 µg/ml von Kordia) werden diese Enzyme gelöst (50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], 5
mmol/l Calciumchlorid, pH 7.4) und für 15 min mit Prüfsubstanz in verschiedenen
10 Konzentrationen in Dimethylsulfoxid sowie mit Dimethylsulfoxid ohne Prüfsubstanz inkubiert.
Anschließend wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe der entsprechenden Substrate
gestartet (5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Trypsin, 50 µmol/l MeOSuc-Ala-
Phe-Lys-AMC von Bachem für Plasmin). Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 22°C wird die
Fluoreszenz gemessen (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der
15 Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich
Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den
Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) *Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung:*

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

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

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

c) Löslichkeitsassay

Benötigte Reagenzien:

- PBS-Puffer pH 7.4: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06404.1000), 13.61 g KH₂PO₄ p.a.
(z.B. Merck Art. Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1N NaOH (z.B. Bernd Kraft GmbH Art. Nr.
20 01030.4000) in einen 1 l Messkolben einwiegen, mit Wasser auffüllen und ca. 1 Stunde rühren.
- Acetatpuffer pH 4.6: 5.4 g Natriumacetat x 3 H₂O p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06267.0500) in
einen 100 ml Messkolben einwiegen, in 50 ml Wasser lösen, mit 2.4 g Eisessig versetzen, auf 100
ml mit Wasser auffüllen, pH-Wert überprüfen und falls notwendig auf pH 4.6 einstellen.
- Dimethylsulfoxid (z.B. Baker Art. Nr. 7157.2500)
- 25 • destilliertes Wasser

Herstellung der Kalibrierlösungen:

Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung): In ein 2 ml Eppendorf-
Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 0.5 mg des Wirkstoffes genau
eingewogen, zu einer Konzentration von 600 µg/ml mit DMSO versetzt (z.B. 0.5 mg Wirkstoff +
30 833 µl DMSO) und bis zur vollständigen Lösung mittels eines Vortexers geschüttelt.

Kalibrierlösung 1 (20 µg/ml): 34.4 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 2 (2.5 µg/ml): 100 µl der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

5 Herstellung der Probenlösungen:

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in PBS-Puffer pH 7.4: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit PBS-Puffer pH 7.4 versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl PBS-Puffer pH 7.4).

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

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

Durchführung:

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

Analytik:

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

Analysensequenz:

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

HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulentermostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ;
10 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) and Säulentermostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0–0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5–6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:5 **Zusammensetzung:**

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

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

10 **Herstellung:**

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

15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

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

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

Herstellung:

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

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

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

5 **Herstellung:**

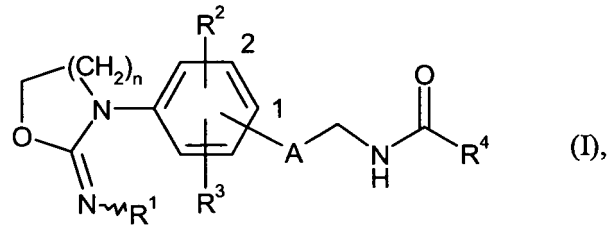
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

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

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

A für ein 5-gliedriges Heteroaryl oder ein 5-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden sind und Heteroaryl und Heterocyclyl selber eine 1,3-Verknüpfung mit dem Phenyl-Ring und der Carbonylaminomethyl-Gruppe aufweisen,

10 und

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit einem Substituenten R⁸,

15 wobei R⁸ am Nachbaratom des Atoms gebunden ist, an das die Carbonylaminomethyl-Gruppe gebunden ist, und eine 1,4-Verknüpfung zum Phenyl-Ring aufweist

und

wobei das Atom, an das R⁸ gebunden ist, ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom ist

und

20 wobei R⁸ für Halogen, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, Aminosulfonyl, C₁-C₄-Alkylaminosulfonyl oder C₁-C₄-Alkylsulfonyl steht,

5 worin Alkyl, Alkylamino und Alkylaminosulfonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl und über ein Stickstoffatom gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl,

und

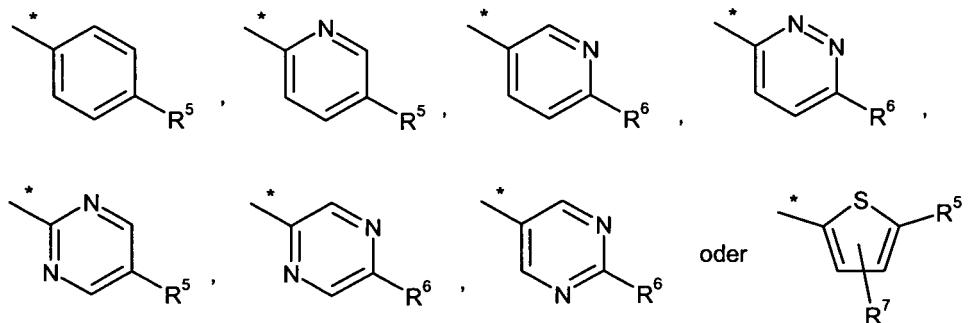
10 worin Alkylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkylamino und über ein Stickstoffatom gebundenes 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl,

R¹ für Wasserstoff, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₇-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclylcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

15 R² für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl steht,

20 R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylamino, C₃-C₆-Cycloalkyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl steht,

R⁴ für eine Gruppe der Formel



25 steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R⁵ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Ethinyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

5 R⁶ für Wasserstoff, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylamino oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

und

R⁷ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Amino oder C₁-C₄-Alkyl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

10 2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

A für ein 5-gliedriges Heteroaryl oder teilweise ungesättigtes 5-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Heteroaryl und Heterocyclyl in 1 oder 2 Position an den Phenyl-Ring gebunden sind und Heteroaryl und Heterocyclyl selber eine 1,3-Verknüpfung mit dem Phenyl-Ring und der Carbonylaminomethyl-Gruppe aufweisen,

und

wobei Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit einem Substituenten R⁸,

20 wobei R⁸ am Nachbaratom des Atoms gebunden ist, an das die Carbonylaminomethyl-Gruppe gebunden ist, und eine 1,4-Verknüpfung zum Phenyl-Ring aufweist

und

25 wobei das Atom, an das R⁸ gebunden ist, ein Stickstoff- oder Kohlenstoffatom ist

und

wobei R^8 für Amino, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminomethyl, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Hydroxycarbonylethyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, Aminocarbonylethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonylethyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonylethyl, Aminosulfonyl, C_1 - C_4 -Alkylaminosulfonyl oder C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy und Amino,

und

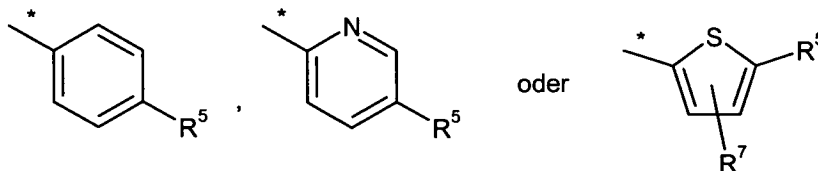
worin Ethylaminocarbonyl und Propylaminocarbonyl substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_4 -Alkylamino,

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

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

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

R^4 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

$*$ die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R^5 für Fluor, Chlor, Ethinyl, Methyl oder Methoxy steht,

und

R^7 für Wasserstoff steht.

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

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

5 A für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

10 #1 die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring ist, und in 1 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

#2 die Anknüpfstelle an die Carbonylaminomethyl-Gruppe ist,

15 R^8 für Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkoxymethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Alkylaminomethyl, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonylmethyl, Aminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonyl oder C_1 - C_4 -Alkylaminocarbonylmethyl steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy und Amino,

20 und

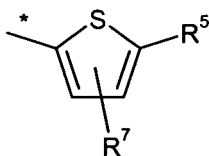
worin Ethylaminocarbonyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehen aus Hydroxy, Amino und C_1 - C_4 -Alkylamino,

R^1 für Wasserstoff steht,

25 R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

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

R⁴ für eine Gruppe der Formel



5 steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

R⁵ für Fluor, Chlor oder Methyl steht,

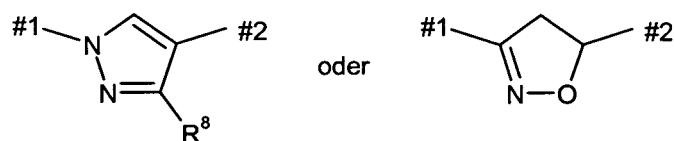
und

10 R⁷ für Wasserstoff steht.

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

n für die Zahl 1 steht,

A für eine Gruppe der Formel



15 steht,

wobei

#1 die Anknüpfstelle an den Phenyl-Ring ist, und in 1 Position an den Phenyl-Ring gebunden ist,

#2 die Anknüpfstelle an die Carbonylaminomethyl-Gruppe ist,

20 R⁸ für Wasserstoff, Hydroxymethyl, Aminomethyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkoxymethyl, C₁-C₄-Alkylaminomethyl, Hydroxycarb-

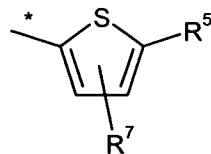
onyl, Aminocarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkylaminocarbonyl, Hydroxyethylaminocarbonyl oder C₁-C₄-Alkylaminoethylaminocarbonyl steht,

R¹ für Wasserstoff steht,

5 R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

R³ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy steht,

R⁴ für eine Gruppe der Formel



steht,

10 wobei

* die Anknüpfstelle an die Carbonylgruppe ist,

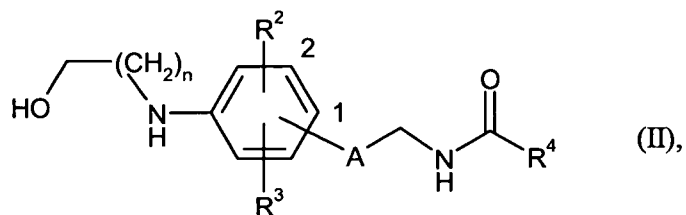
R⁵ für Chlor steht,

und

R⁷ für Wasserstoff steht.

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

[A] eine Verbindung der Formel

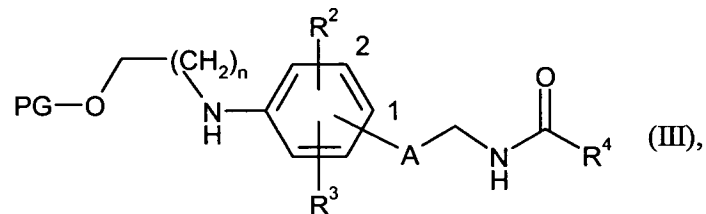


in welcher n, A, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure mit Bromcyan zu einer Verbindung der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht, umgesetzt wird,

oder

[B] die Verbindung der Formel



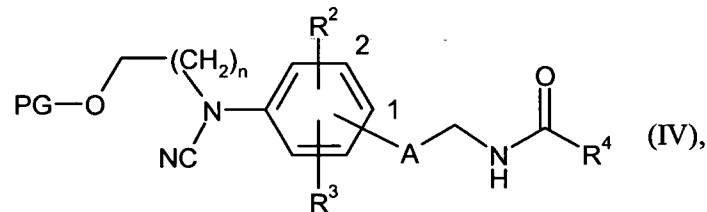
5

in welcher n, A, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

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

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

10

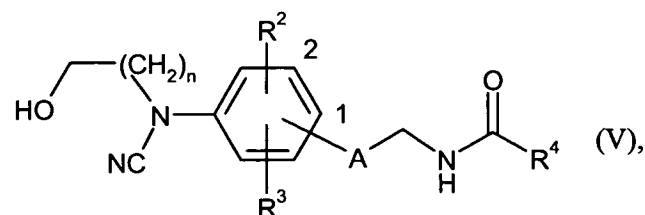


in welcher n, A, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

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

15

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

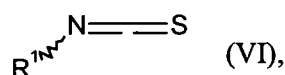


in welcher n, A, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird und in der dritten Stufe die Verbindung der Formel (V) in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Säure zu einer Verbindung der Formel (I), in welcher R¹ für Wasserstoff steht, cyclisiert wird, wobei die Abspaltung der Schutzgruppe und die Cyclisierung bevorzugt in einem Reaktionsschritt erfolgen,

5 oder

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



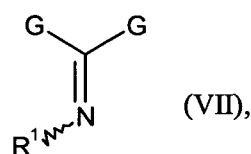
in welcher

10 R¹ für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₃-C₇-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 4- bis 7-gliedriges Heterocyclcarbonyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl steht,

umgesetzt wird und in der zweiten Stufe cyclisiert wird,

oder

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



15

in welcher

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

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

umgesetzt wird,

20 oder

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004694A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/4155 A61K31/422 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

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/051532 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; POHLMANN JENS [CH]; AR) 10 May 2007 (2007-05-10) page 31 - page 39; examples 1-6 -----	1, 2, 6-14
P, A	WO 2007/028520 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; JESKE MARIO [DE]; AKBA) 15 March 2007 (2007-03-15) the whole document -----	1-14
P, A	WO 2006/058630 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; POHLMANN JENS [CH]; AR) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document -----	1-14
X	EP 1 526 132 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 27 April 2005 (2005-04-27) paragraphs [0010], [0012]; claim 1 ----- -/--	1, 2, 6-14

 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2007

Date of mailing of the international search report

12/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004694

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AGUSTIN CASIMIRO-GRACIA, ETAL.: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 16, no. 2, February 2006 (2006-02), pages 119-145, XP002449072 cited in the application the whole document -----	1-14

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

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004694

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007051532	A 10-05-2007	DE 102005052174 A1	06-06-2007
WO 2007028520	A 15-03-2007	DE 102005042583 A1	15-03-2007
WO 2006058630	A 08-06-2006	CA 2589740 A1	08-06-2006
		DE 102004058062 A1	08-06-2006
		EP 1819701 A1	22-08-2007
EP 1526132	A 27-04-2005	DK 1261606 T3	09-05-2005
		SI 1261606 T1	31-08-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004694

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D413/14 A61K31/4155 A61K31/422 A61P7/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 2007/051532 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; POHLMANN JENS [CH]; AR) 10. Mai 2007 (2007-05-10) Seite 31 - Seite 39; Beispiele 1-6	1,2,6-14
P,A	WO 2007/028520 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; JESKE MARIO [DE]; AKBA) 15. März 2007 (2007-03-15) das ganze Dokument	1-14
P,A	WO 2006/058630 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]; POHLMANN JENS [CH]; AR) 8. Juni 2006 (2006-06-08) das ganze Dokument	1-14
X	EP 1 526 132 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]) 27. April 2005 (2005-04-27) Absätze [0010], [0012]; Anspruch 1	1,2,6-14
	-/--	

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

3. September 2007

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/09/2007

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Nikolai, Joachim

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	AGUSTIN CASIMIRO-GRACIA, ETAL.: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Bd. 16, Nr. 2, Februar 2006 (2006-02), Seiten 119-145, XP002449072 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-14

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

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

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

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

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

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

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004694

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007051532	A	10-05-2007	DE 102005052174 A1	06-06-2007
WO 2007028520	A	15-03-2007	DE 102005042583 A1	15-03-2007
WO 2006058630	A	08-06-2006	CA 2589740 A1	08-06-2006
			DE 102004058062 A1	08-06-2006
			EP 1819701 A1	22-08-2007
EP 1526132	A	27-04-2005	DK 1261606 T3	09-05-2005
			SI 1261606 T1	31-08-2005