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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/093235 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 211/72, 207/22, 401/12, 213/73, 409/12, 265/30, 453/06, 233/48, 233/46, 403/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03331

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2003 (31.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 18 974.9 27. April 2002 (27.04.2002) DE
102 36 868.6 12. August 2002 (12.08.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner** [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). **GLEITZ, Johannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). **CEZANNE, Bertram** [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **TSAKLAKIDIS, Christos** [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE). **BARNES, Christopher** [GB/DE]; Alleestrasse 1, 65812 Bad Soden (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

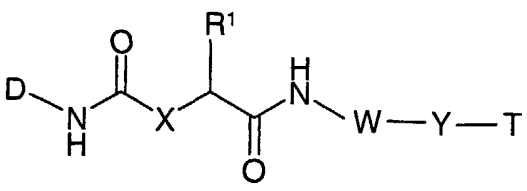
(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, 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:** CARBOXYLIC ACID AMIDES

(54) **Bezeichnung:** CARBONSÄUREAMIDE ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA



(I)

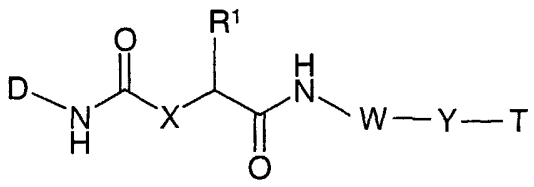
(57) **Abstract:** Novel compounds of formula (I), wherein D, W, X, Y, T and R^1 have the meanings as cited in Patent Claim 1, are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and for the treatment of tumors.

(57) **Zusammenfassung:** Neue Verbindungen der Formel I worin D, W, X, Y, T und R' die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

WO 03/093235 A1

CARBONSÄUREAMIDE ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



I

worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^2, $N(R^2)_2$, NO_2, CN, $COOR^2$ oder $CON(R^2)_2$ substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,

X NR^3 oder O,

R^1 H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR^2, $S(O)_mR^2$, $N(R^2)_2$, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, $COOR^2$ oder $CON(R^2)_2$ substituiert sein kann,

R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n$-Ar, $-[C(R^3)_2]_n$-Het, $-[C(R^3)_2]_n$-Cycloalkyl, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

R^3 H oder A,

W $-[C(R^3)_2]_n-$,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, $=NR^2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$, =N-CN oder $=N-NO_2$ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$-Ar, $-[C(R^3)_2]_n$-Het, $-[C(R^3)_2]_n$-Cycloalkyl, OR^3, $N(R^3)_2$, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A, COR^2, SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder

durch –CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A, COR^3, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$ oder $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^{2'}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

$R^{2'}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-$Cycloalkyl, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

$R^{2''}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ oder $-[C(R^3)_2]_n-$Cycloalkyl, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl oder Benzyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, $=N(R^3)_2$, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het^1$, $-[C(R^3)_2]_n-$Cycloalkyl, $-[C(R^3)_2]_n-OR^{2'}$, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^{2'})_2$, NO_2, CN, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$, $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^{2'})_2$, $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}COA$, $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$, $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}SO_2A$, $COR^{2'}$, $SO_2NR^{2'}$ und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

Het^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, $=N(R^3)_2$, Hal, A, $OR^{2''}$, $N(R^{2''})_2$, NO_2, CN, $COOR^{2''}$, $CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}COA$, $NR^{2''}CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}SO_2A$, $COR^{2''}$, $SO_2NR^{2''}$ und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclylamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa,

oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.
Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, *94*, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und anti-thrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, *63*, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, *71*, 314-319 erfolgen.

Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des

Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.
Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, *84*, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.
Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, *273*, 12089-12094 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.
Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.
Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.
Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.
Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs

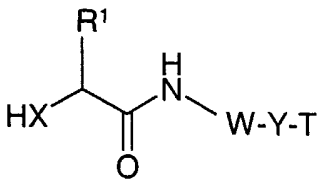
einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.
Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

R^1, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

D-N=C=O III

worin
D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

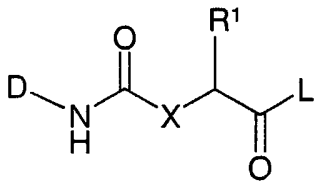
oder

b) eine Verbindung der Formel IV

H_2N-W-Y-T IV

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



V

worin
L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und
R^1, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

c) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest T in einen anderen Rest T umwandelt,

indem man beispielsweise

i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,

und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.
Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.
Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.
Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, W, X, Y, T, R^1 die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1- , 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1- , 2- , 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1- , 1,2- , 1,3- , 2,2- , 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.
A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

COR^2 bedeutet z.B. CHO oder –COA.

-COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.
Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar bedeutet z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^2, SO_2A, $COOR^2$ oder CN substituiertes Phenyl.
Ar bedeutet insbesondere bevorzugt z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A, SO_2NH_2, $COOR^2$ oder CN substituiertes

Phenyl, wie z.B. Phenyl, 2-Methylsulfonylphenyl, 2-Aminosulfonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Bromphenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3-Cyanphenyl oder 4-Ethoxycarbonylphenyl.
Ganz besonders bevorzugt bedeutet Ar unsubstituiertes Phenyl, 4-Chlorphenyl oder 2-Methylsulfonylphenyl.

Y bedeutet vorzugsweise Het-diyl oder Ar-diyl, besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl oder Piperidin-diyl.
Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-,-2-,-3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

T bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 3 N, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, $=NR^2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$, =N-CN oder $=N-NO_2$ substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal, A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

T bedeutet insbesondere ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl,

Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-Methyl-imidazolidin-1-yl.

T bedeutet weiterhin besonders bevorzugt z.B. ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,
ganz besonders bevorzugt ist 2-Imino-piperidin-1-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Thioxo- und $=N-(CH_2)_{1-3}NA'_2$ – Derivate, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen bedeutet.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet T 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Hydroxy-imino-piperidin-1-yl, 2-Hydroxy-imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Methoxy-imino-piperidin-1-yl, 2-Methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Cyanimino-imidazolidin-1-yl oder 2-Cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl.

D bedeutet insbesondere z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Hydroxycarbonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl.
D bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Chlorphenyl oder 3-Chlor-2-pyridyl.

R^1 bedeutet vorzugsweise z.B. H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl,
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

R^1 bedeutet in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch Het', wobei Het' vorzugsweise einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit einem oder zwei N-, O- oder S-Atomen bedeutet, z.B. 2-Thienyl oder 2-Furyl.

Im einzelnen bedeutet R^1 vorzugsweise H, Phenyl, 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Thienyl, Methoxymethyl, (1-Methyl-1*H*-imidazolyl-4-yl)-methyl oder Methylsulfonylethyl.

R^2 bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.
n bedeutet vorzugsweise 0 oder 1.
m bedeutet vorzugsweise 2.

Y bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes oder einfach durch Alkyl substituiertes 1,4-Phenylen.
W fehlt vorzugsweise.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Iq ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^2 oder $COOR^2$ substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl

bedeutet;

in Ib R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeutet;

in Ic R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl, oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

bedeutet;

in Id X NH oder O

bedeutet;

in Ie W $(CH_2)_n$

bedeutet;

in If Y Ar-diyl oder Het-diyl

bedeutet,

in Ig T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 3 N, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, $=NR^2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$, =N-CN oder $=N-NO_2$ substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal, A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

bedeutet,

in Ih T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$, =N-CN oder $=N-NO_2$ substituiert ist,

bedeutet;

in Ii T ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeuten;

in Ij T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA',

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeuten;

in Ik

T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

bedeuten;

in Il

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A, $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

bedeutet;

in Im

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl,
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A, $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl,

Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten;

in In D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl,
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,

wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten;

in Io

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten;

in Ip

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Het',

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

Het' 2-Thienyl oder 2-Furyl,

bedeuten,

in Iq

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Het',
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mA"$, OA", Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A" aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-

yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A", $CONH_2$ oder COOA" substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

Het' 2-Thienyl oder 2-Furyl,

bedeuten,

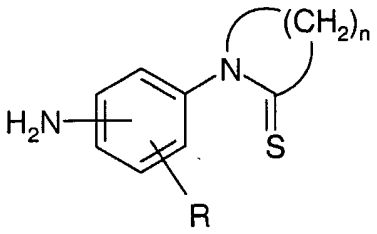
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

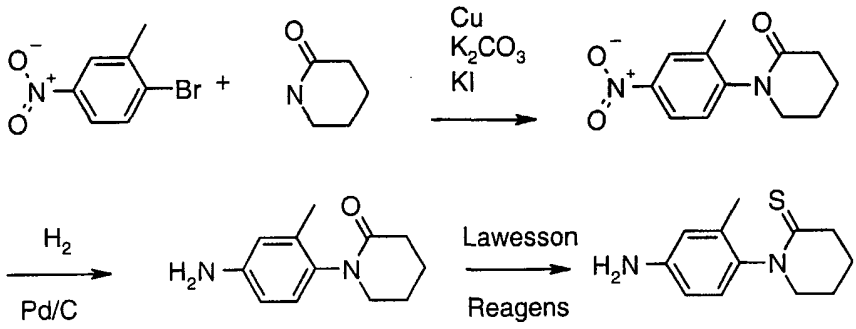
Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Nach folgendem Schema lassen sich **alle** Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.

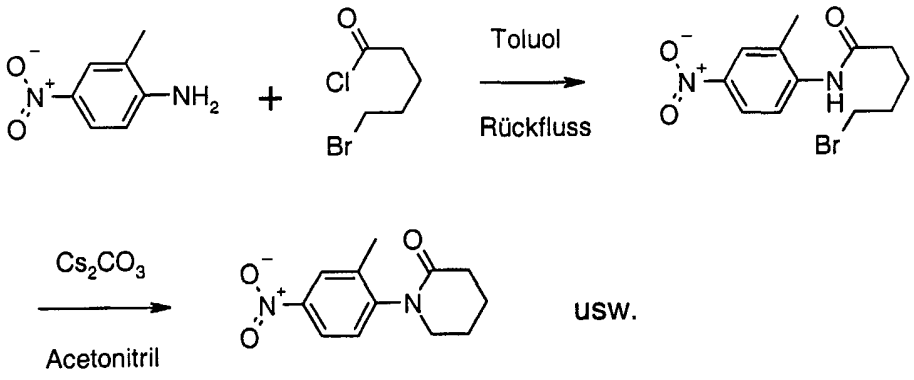


VI

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-thion:

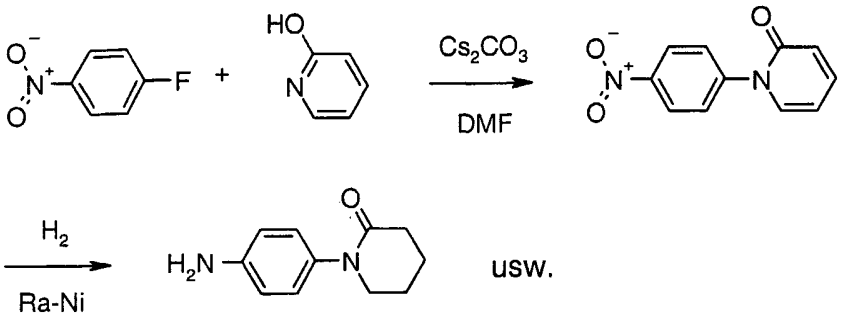


Alternativsynthese:



usw.

Synthese des Phenylpiperidin-thion-bausteins ohne Methylgruppe:



Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Phenolkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;

Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiter vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel und unter Bedingungen wie oben angegeben.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel V.

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Um-

setzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-

Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die

oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammomiumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan,Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit CH_3-C(=NH)-OEt umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan

oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.
Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/ Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder

Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt,

Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer

Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

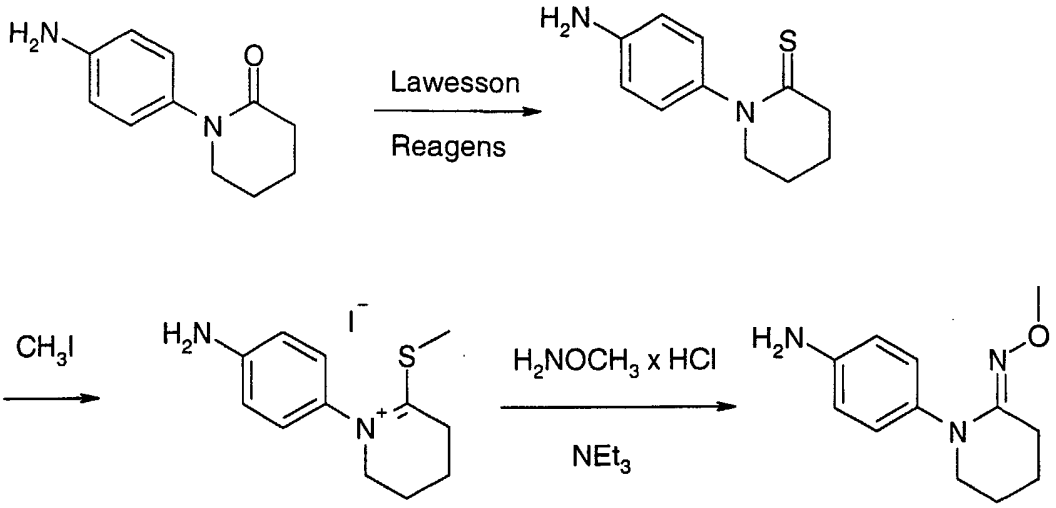
Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

Herstellung von Aminbausteinen:

a)



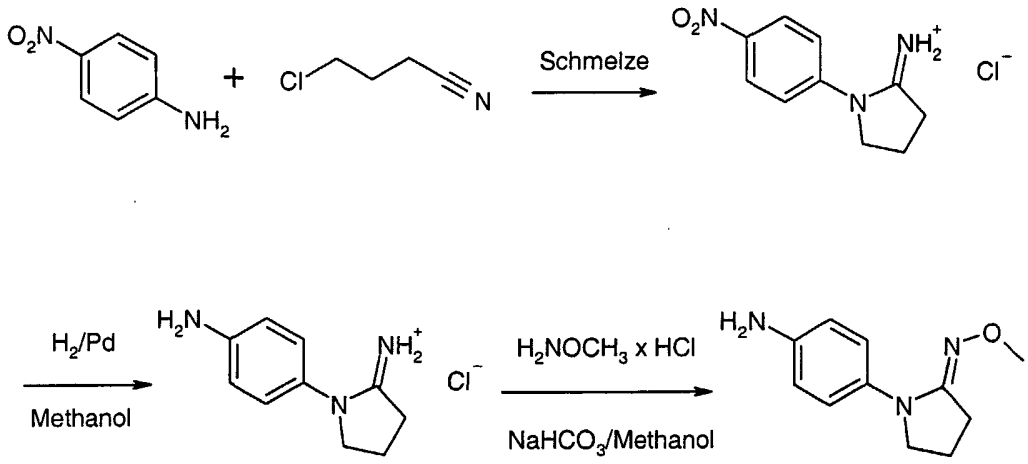
15 g (78.8 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit 16.0 g (39.5 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfid (Lawesson-Reagens) in 100 ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 45 min. wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in Dichlormethan und 2 N HCl aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit konz. NaOH auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion als farblosen Feststoff, ESI 207.

Eine Lösung von 3.74 g (18.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion in 30 ml Aceton wird mit 1.25 ml (20.0 mmol) Iodmethan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridinium-iodid als bräunlicher Feststoff; ESI 221.

Eine Lösung von 2.68 g (12.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydropyridinium-iodid und 1.01 g (12.1 mmol) O-Methyl-

hydroxylammoniumchlorid in 30 ml Ethanol wird mit 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in Wasser aufgenommen und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on-*O*-methyl-oxim als farbloser Feststoff; ESI 220.

b)

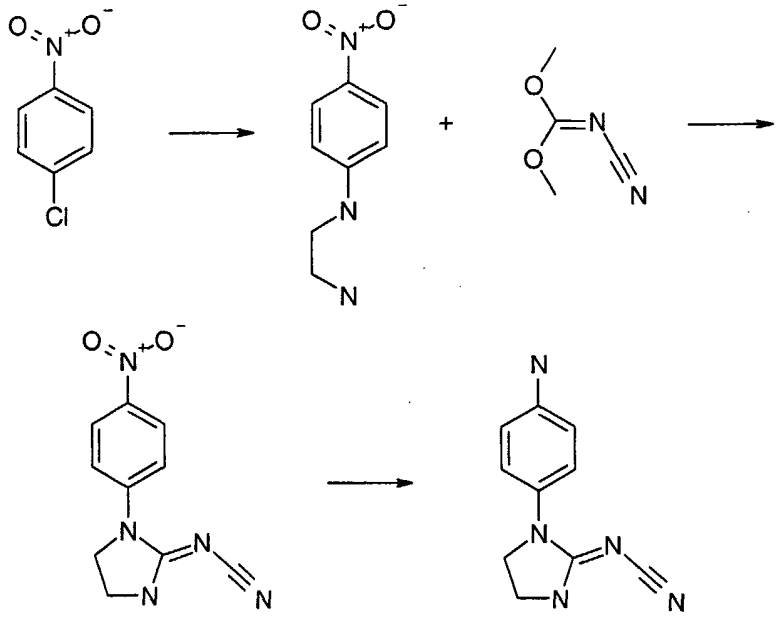


Ein Gemisch von 40.0 g (290 mmol) 4-Nitroanilin und 40.0 ml (421 mmol) 4-Chlorbutyronitril wird mit einem Heißluftgebläse 30 Minuten zum Sieden (ca. 190° C) erhitzt. Man lässt das Gemisch abkühlen und digeriert es mit Ethylacetat: 1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-2-ylidenamin, Hydrochlorid als brauner Feststoff, ESI 206.

Eine Lösung von 25.0 g (103 mmol) 1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-2-ylidenamin, Hydrochlorid in 500 ml Methanol wird mit 2.5 g wasserfeuchtem Palladium auf Aktivkohle (5% Pd) versetzt und 17 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-ylidenamin, Hydrochlorid als bräunlicher Feststoff; ESI 176.

Eine Lösung von 2.68 g (12.7 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-ylidenamin, Hydrochlorid wird in 70 ml Methanol gelöst, mit 9.49 g (113 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 4.06 g (48.6 mmol) Methoxylamin, Hydrochlorid versetzt und 48 Stunden auf 70° C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on-*O*-methyl-oxim als bräunlicher Feststoff; ESI 206.

c)

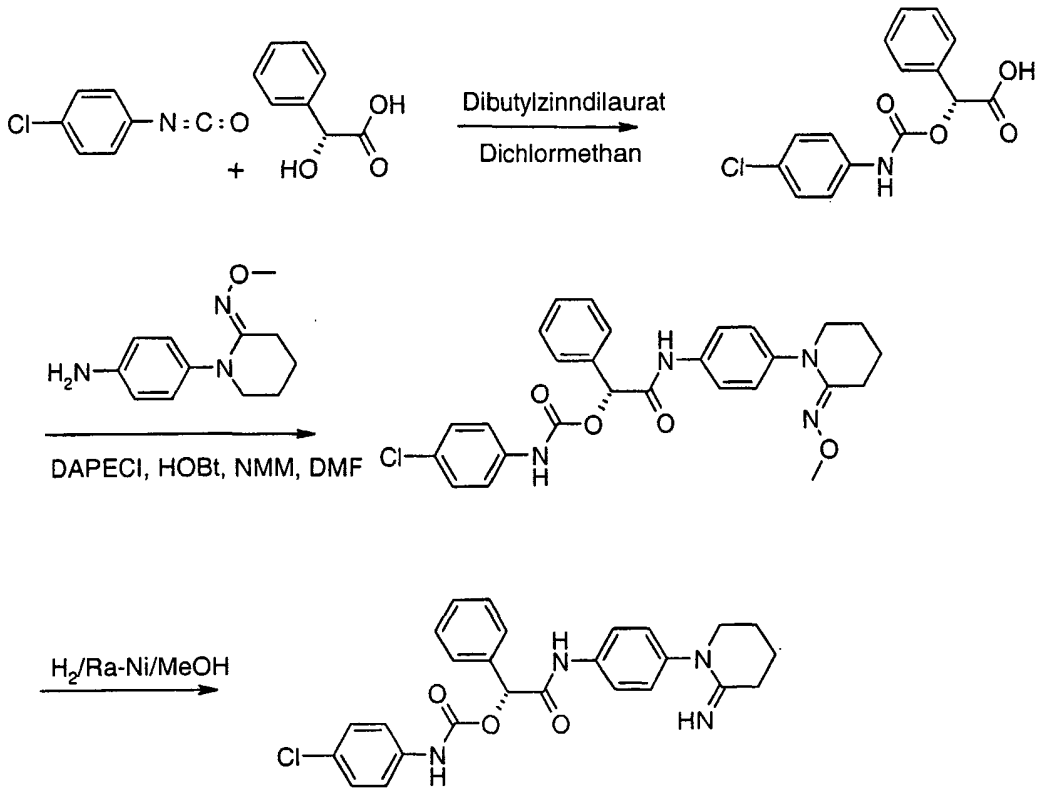


23.63 g (150 mmol) 4-Chlor-nitrobenzol werden in 92.1 ml (1.38 mol) Ethylendiamin gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach 24 Stunden wird zum Rückstand eigeengt, das Rohprodukt in 100 ml 1 N Natronlauge suspendiert und abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum erhält man 25.9 g N^1-(4-Nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin in Form gelber Kristalle (ESI: 182).

In 200 ml Acetonitril werden 5.9 g (32.56 mmol) N^1-(4-Nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin suspendiert und mit 3.72 g Dimethyl-N-Cyanimidocarbonat sowie 6.75 g K_2CO_3 versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und üblicher Aufarbeitung erhält man 5.16 g 1-(4-Nitro-phenyl)-imidazolidin-2-yliden-cyanamid (ESI: 232).

3.47 g (15 mmol) 1-(4-Nitro-phenyl)-imidazolidin-2-yliden-cyanamid werden in 35 ml Methanol an 5%igem Palladium auf Kohle mit Wasserstoff hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung isoliert man 2.88 g 1-(4-Amino-phenyl)-imidazolidin-2-yliden-cyanamid in Form eines hellbraunen Feststoffes (ESI: 202).

Herstellung von 2-[N-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid:



1.1 Eine Lösung von 10.0 g (65.7 mmol) (R)-Mandelsäure und 10.0 g (65.1 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat in 100 ml Dichlormethan wird mit 400 mg (0.63 mmol) Dibutylzinndilaurat versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft: (R)-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-phenylessigsäure als farbloser Feststoff; ESI 306

1.2 Eine Lösung von 183 mg (0.600 mmol) (R)-(4-Chlorphenylcarbamoyloxy)-phenylessigsäure, 129 mg (0.588 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on-*O*-methyl-oxim, 192 mg (1.00 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 91.9 mg (0.600 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat (HOBt) in 1 ml DMF wird mit 101 mg (1.00 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird an einer Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid ("AA") als farbloser Feststoff; ESI 507.

1.3 Eine Lösung von 50 mg (0.099 mmol) (R)-(4-Chlorphenyl)-carbaminsäure-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenyl-methylester in 10 ml Methanol wird mit 0.3 g wasserfeuchtem Raney-Nickel versetzt und hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird an einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan/Methanol als Laufmittel chromatographiert: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 477.

1.4 30 mg (0.063 mmol) (R)-(4-Chlorphenyl)-carbaminsäure-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenylmethyl-ester werden in 0.063 ml 1N HCl gelöst und lyophilisiert: (R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid ("AB") als farbloser Feststoff; ESI 477.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 491;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 477;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionamid,

(R)-2-[*N*-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-imino-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid, ESI 555;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 521;

(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 521;

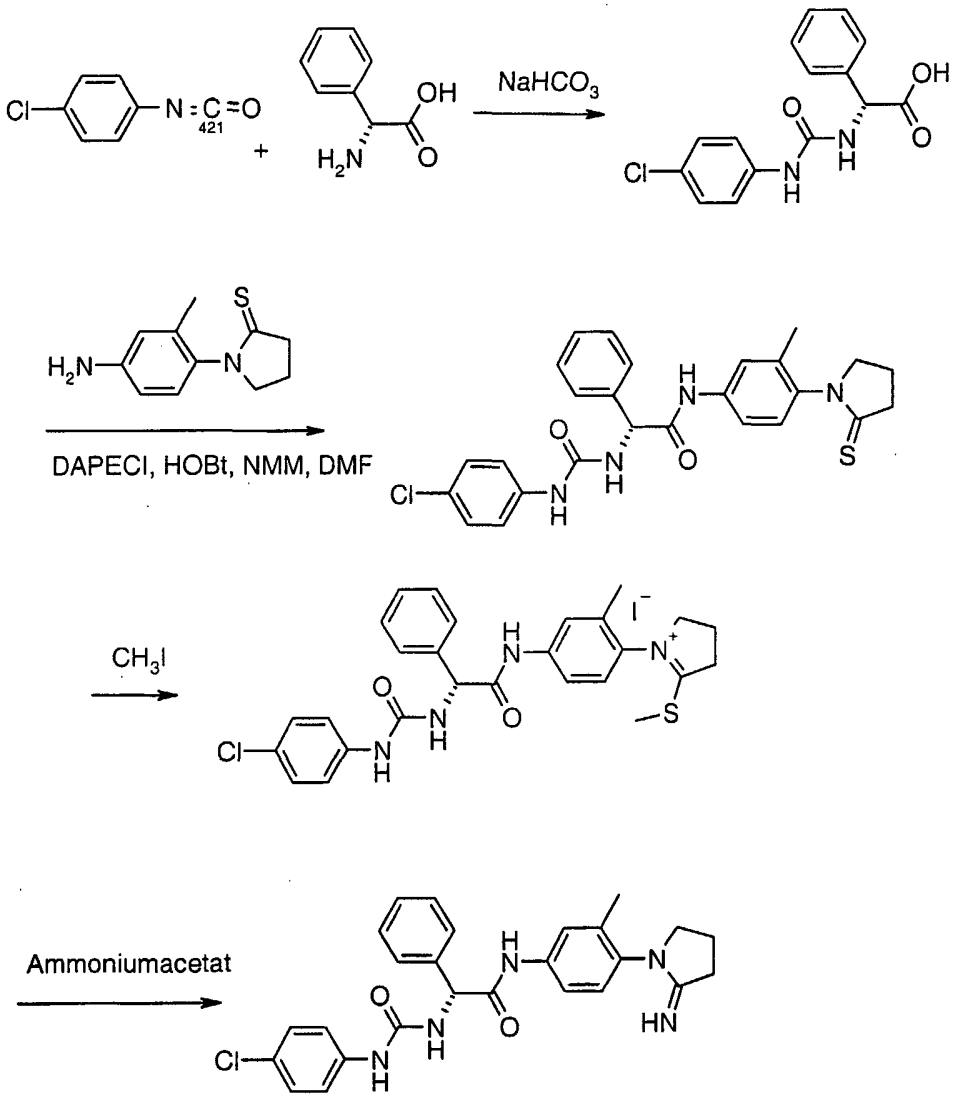
(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 493;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid, ESI 555;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid.

Beispiel 2

Herstellung von (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid:



2.1 Eine Lösung von 10.0 g (66.2 mmol) (R)-alpha-Aminophenyl-essigsäure in 600 ml 0.25 M wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung wird auf 80° C erhitzt und 20.2 g (132 mmol) 4-Chlorphenylisocyanat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Man kühlt im Eisbad ab und filtriert den entstandenen

Niederschlag ab. Das Filtrat wird mit 2 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-phenylessigsäure als farbloser Feststoff; ESI 305.

2.2 Eine Lösung von 366 mg (1.20 mmol) (R)-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-phenylessigsäure, 248 mg (1.20 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-2-thion, 249 mg (1.30 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECI) und 184 mg (1.20 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat (HOBt) in 1 ml DMF wird mit 152 mg (1.50 mmol) 4-Methylmorpholin versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 493.

2.3 Eine Lösung von 380 mg (0.771 mmol) (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[3-methyl-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid in 10 ml Aceton wird mit 78.1 µl (1.25 mmol) Iodmethan versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in tert.-Butylmethylether aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-1-(4-{2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-2-phenyl-acetylamino}-2-methyl-phenyl)-5-methylsulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium-iodid als farbloser Feststoff; ESI 507.

2.4 Eine Lösung von 469 mg (0.739 mmol) (R)-1-(4-{2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-2-phenyl-acetylamino}-2-methyl-phenyl)-5-methylsulfanyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrolium-iodid in 30 ml Ethanol wird mit 308 mg (4.00 mmol) Ammoniumacetat versetzt und 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-

methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 476.

2.5 170 mg (0.357 mmol) (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid werden in 2 ml 0.1 N HCl in 2-Propanol gelöst und mit tert.Butylmethylether versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid ("BA") als farbloser Feststoff; ESI 476.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid, ESI 490;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

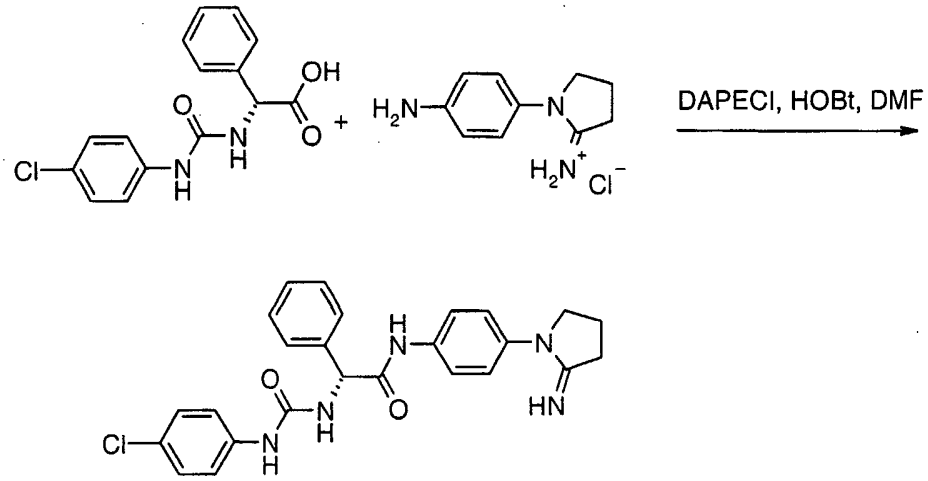
(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 520;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 492.

Beispiel 3

Herstellung von (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid:



3.1 Eine Lösung von 366 mg (1.20 mmol) (R)-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-phenylessigsäure, 254 mg (1.20 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-ylidenamin Hydrochlorid, 230 mg (1.20 mmol) *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (DAPECl) und 184 mg (1.20 mmol) Hydroxybenztriazolhydrat (HOBt) in 1 ml DMF wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid als farbloser Feststoff; ESI 462.

3.2 260 mg (0.563 mmol) (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid werden in 5.6 ml 0.1 N HCl in 2-Propanol gelöst und mit tert.Butylmethylether versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert: (R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid als

farbloser Feststoff; ESI 462.

Analog erhält man die Verbindung

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(thiophen-2-yl)-acetamid, Hydrochlorid, ESI 468.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Carbonsäuren mit dem in Beispiel 1 c) beschriebenen Amin die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 489;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid ("CA"), ESI 495;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid.

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid.

Beispiel 5

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 482;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, Trifluoracetat, ESI 483;

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Trifluoracetat, ESI 477;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 443.

Beispiel 6

Analog Beispiel 1 erhält man die nachstehenden Verbindungen

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, Citrat, ESI 481;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Tartrat, ESI 463;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, ESI 539;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, ESI 511;

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, Citrat, ESI 495;

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Lactat, ESI 463.

Beispiel 7

Analog Beispiel 3 erhält man die nachstehenden Verbindungen

(R)-2-[3-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 482;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Tartrat, ESI 476;

(S)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, D-(-)-Tartrat, ESI 462;

(S)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, D-(-)-Tartrat, ESI 476;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, Trifluoracetat, ESI 469;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Trifluoracetat, ESI 493;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Trifluoracetat, ESI 463;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, ESI 502;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid, ESI 508;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 454;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, ESI 468;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 429;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 428;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Trifluoracetat, ESI 387;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Trifluoracetat, ESI 426;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid, Trifluoracetat, ESI 426;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 401;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 440;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 400;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, Trifluoracetat, ESI 429;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, Trifluoracetat, ESI 468;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid, Trifluoracetat, ESI 428;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 443;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 482;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid, Trifluoracetat, ESI 442;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, Trifluoracetat, ESI 430;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid, ESI 456;

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propionamid, Trifluoracetat, ESI 506;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-ethyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid, Trifluoracetat, ESI 475;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-aminocarbonyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid, Trifluoracetat, ESI 490;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-ethoxycarbonyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid, Trifluoracetat, ESI 519;

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methylsulfonyl-buttersäureamid.

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

Verbindung Nr.	FXa-IC_{50} [M]	TF/FVIIa-IC_{50} [M]
"AB"	5.8×10^{-8}	9.9×10^{-8}
"BA"	6.8×10^{-7}	4.9×10^{-7}
"BB"	2.7×10^{-6}	2.0×10^{-6}
"AA"	2.2×10^{-7}	2.9×10^{-7}
"CA"	5.4×10^{-8}	

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$, 28,48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

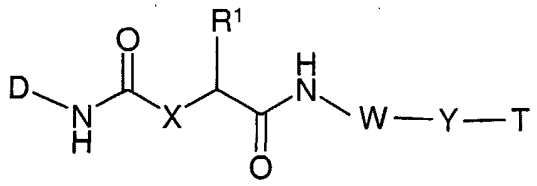
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



I

worin

D unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR^2, $N(R^2)_2$, NO_2, CN, $COOR^2$ oder $CON(R^2)_2$ substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thienyl,

X NR^3 oder O,

R^1 H, Ar, Het, Cycloalkyl oder A, das durch OR^2, $S(O)_mR^2$, $N(R^2)_2$, Ar, Het, Cycloalkyl, CN, $COOR^2$ oder $CON(R^2)_2$ substituiert sein kann,

R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n$-Ar, $-[C(R^3)_2]_n$-Het, $-[C(R^3)_2]_n$-Cycloalkyl, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

R^3 H oder A,

W $-[C(R^3)_2]_n-$,

Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, $=NR^2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$, =N-CN oder $=N-NO_2$ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n$-Ar, $-[C(R^3)_2]_n$-Het, $-[C(R^3)_2]_n$-Cycloalkyl, OR^3, $N(R^3)_2$, NO_2, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA, $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A, COR^2, SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2-Gruppen durch O- oder S-Atome

und/oder durch –CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3, $N(R^3)_2$, NO_2, CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA, $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A, COR^3, $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_mA$, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$ oder $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^{2'}$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

$R^{2'}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

$R^{2''}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ oder $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl oder Benzyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, $=N(R^3)_2$, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het^1$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, $-[C(R^3)_2]_n-OR^{2'}$, $-[C(R^3)_2]_n-N(R^{2'})_2$, NO_2, CN, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^{2'}$, $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^{2'})_2$, $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}COA$, $NR^{2'}CON(R^{2'})_2$, $-[C(R^3)_2]_n-NR^{2'}SO_2A$, $COR^{2'}$, $SO_2NR^{2'}$ und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

Het^1 einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, $=N(R^3)_2$, Hal, A, $OR^{2''}$, $N(R^{2''})_2$, NO_2, CN, $COOR^{2''}$, $CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}COA$, $NR^{2''}CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}SO_2A$, $COR^{2''}$, $SO_2NR^{2''}$ und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

m 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

D unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OR^2 oder $COOR^2$ substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

3. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-2 , worin

R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl, oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

X NH oder O bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

W $(CH_2)_n$ bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

Y Ar-diyl oder Het-diyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 3 N, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, $=NR^2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$, =N-CN oder

=N-NO_2 substituiert ist und ferner ein- oder zweifach durch Hal, A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin

T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$, =N-CN oder =N-NO_2 substituiert ist,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin

T ein- oder zweifach durch $=NR^2$, =S, $=NOR^2$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10, worin

T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA',

A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11, worin

T ein- oder zweifach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-12, worin

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A, $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-13, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl, oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl, Pyridin-diyl oder Piperidin-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A, OA, SO_2A, $COOR^2$, SO_2NH_2 oder CN substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-14, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Pyridyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl oder Thienyl,
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mR^2$, OR^2, Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl, wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A, $CONH_2$ oder COOA substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Het',

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl oder 3-A"-Imidazolidin-1-yl,

R^{2b} H, OH oder OA",

A" Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

Het' 2-Thienyl oder 2-Furyl,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

18. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-17, worin

D unsubstituiertes oder einfach durch Hal substituiertes Phenyl oder Thienyl,

R^1 H, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal und/oder A substituiertes Phenyl, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Het',
oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, das durch Thiophen, Imidazol, Indol, $S(O)_mA''$, OA'', Cycloalkyl oder Phenyl substituiert sein kann,
wobei der Imidazolring einen Substituenten A'' aufweisen kann,

X NH oder O,

W fehlt,

Y Ar-diyl,

Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal oder A substituiertes Phenyl,

T einfach durch $=NR^{2b}$, =S, $=NOR^{2b}$ oder =N-CN substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Imidazolidin-1-yl, 3-A'-Imidazolidin-1-yl oder Thiadiazolyl,
wobei der Thiadiazolring zusätzlich durch A'', $CONH_2$ oder COOA'' substituiert sein kann,

R^{2b} H, OH oder OA'',

A'' Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl,

Het' 2-Thienyl oder 2-Furyl,

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

19. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxy-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionamid,

(R)-2-[*N*-(5-Chlor-pyridin-2-yl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-2*H*-pyridin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(3-imino-morpholin-4-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-chlorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-aza-bicyclo[2.2.2]-octan-3-imino-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Hydrochlorid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-propionamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-thienyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-(thiophen-2-yl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlorphenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid, Citrat,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Tartrat,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-methoxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-fluorphenyl)-acetamid,

(R)-2-[*N*-(4-Chlorphenyl)-carbamoyloxy]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid, Lactat,

(R)-2-[3-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(S)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-phenyl-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-2-(2-thienyl)-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-valeriansäureamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-propionsäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-methyl-buttersäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-methyl-valeriansäureamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionsäureamid,

(R)-2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-3-(1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-propionamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-ethyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-aminocarbonyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid,

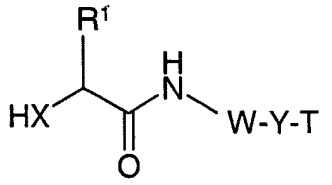
2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(5-ethoxycarbonyl-2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-propionamid,

2-[3-(4-Chlor-phenyl)-ureido]-*N*-[4-(2-imino-piperidin-1-yl)-phenyl]-4-methylsulfonyl-buttersäureamid,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-19 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



II

worin

R^1, W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III

D-N=C=O III

worin

D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt,

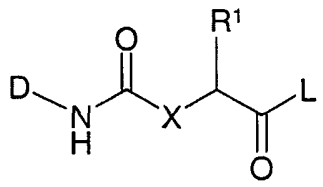
oder

b) eine Verbindung der Formel IV

H_2N-W-Y-T IV

worin W, Y und T die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R^1, X und D die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

c) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest T in einen anderen Rest T umwandelt,

indem man beispielsweise

i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,

und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

21. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

22. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

23. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

24. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

25. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose,

Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

26. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

27. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 19 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat[illegible] Application No
PCT/EP 03/03331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/72 C07D207/22 C07D401/12 C07D213/73 C07D409/12
C07D265/30 C07D453/06 C07D233/48 C07D233/46 C07D403/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02 48099 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 20 June 2002 (2002-06-20) the whole document ---	1-27
P,A	WO 02 057236 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 25 July 2002 (2002-07-25) the whole document ---	1-27
X	EP 1 162 194 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12 December 2001 (2001-12-12) the whole document -----	1-27

[ ] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 July 2003	04/08/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0248099 A	20-06-2002	DE 10063008 A1	20-06-2002
		AU 2188102 A	24-06-2002
		WO 0248099 A1	20-06-2002
WO 02057236 A	25-07-2002	DE 10102322 A1	25-07-2002
		WO 02057236 A1	25-07-2002
EP 1162194 A	12-12-2001	EP 1162194 A1	12-12-2001
		AU 7749401 A	17-12-2001
		BR 0111264 A	17-06-2003
		CA 2410862 A1	13-12-2001
		CN 1427818 T	02-07-2003
		CZ 20023963 A3	12-03-2003
		WO 0194301 A2	13-12-2001
		EP 1299354 A2	09-04-2003
		NO 20025810 A	03-12-2002
		US 2002052417 A1	02-05-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03331

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D211/72 C07D207/22 C07D401/12 C07D213/73 C07D409/12
C07D265/30 C07D453/06 C07D233/48 C07D233/46 C07D403/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 02 48099 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 20. Juni 2002 (2002-06-20) das ganze Dokument	1-27
P,A	WO 02 057236 A (MERCK PATENT GMBH ;DORSCH DIETER (DE); CEZANNE BERTRAM (DE); GLEIT) 25. Juli 2002 (2002-07-25) das ganze Dokument	1-27
X	EP 1 162 194 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12. Dezember 2001 (2001-12-12) das ganze Dokument	1-27

☐ 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. Juli 2003	04/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Von Daacke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03331

Feld I 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

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

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

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 II 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 Recherchengebühren 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 Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren 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 Recherchengebühren 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 Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.2

Es wird darauf hingewiesen, dass auch aufgrund des Terminus "pharmazeutisch verwendbare Derivate" alle Ansprüche als unvollständig recherchiert gelten.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03331

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0248099	A	20-06-2002	DE	10063008 A1	20-06-2002
			AU	2188102 A	24-06-2002
			WO	0248099 A1	20-06-2002
WO 02057236	A	25-07-2002	DE	10102322 A1	25-07-2002
			WO	02057236 A1	25-07-2002
EP 1162194	A	12-12-2001	EP	1162194 A1	12-12-2001
			AU	7749401 A	17-12-2001
			BR	0111264 A	17-06-2003
			CA	2410862 A1	13-12-2001
			CN	1427818 T	02-07-2003
			CZ	20023963 A3	12-03-2003
			WO	0194301 A2	13-12-2001
			EP	1299354 A2	09-04-2003
			NO	20025810 A	03-12-2002
			US	2002052417 A1	02-05-2002