

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-045865

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **534**

DE FECHA **28 DE NOVIEMBRE DE 2003** EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **25 DE FEBRERO DEL 2004**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO X _____

Bogotá D.C, SEPTIEMBRE DE 2007



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

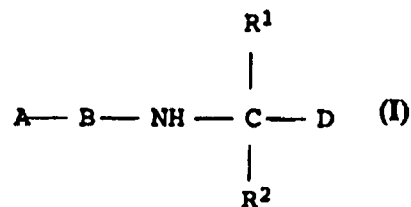
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, C07D 207/16, 205/04, 401/12, 213/78, 239/28, 241/24, A61K 31/40, 31/445, 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/25426 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. August 1996 (22.08.96)									
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00582 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Februar 1996 (12.02.96) (30) Prioritätsdaten: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">195 05 484.9</td> <td style="width: 33%;">17. Februar 1995 (17.02.95)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>195 06 611.1</td> <td>24. Februar 1995 (24.02.95)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>195 07 455.6</td> <td>3. März 1995 (03.03.95)</td> <td>DE</td> </tr> </table> (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖHM, Hans-Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburgerhof (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstückerweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustädter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forststrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt	195 05 484.9	17. Februar 1995 (17.02.95)	DE	195 06 611.1	24. Februar 1995 (24.02.95)	DE	195 07 455.6	3. März 1995 (03.03.95)	DE	(DE). ZIERKE, Thomas [DE/DE]; Akazienstrasse 12, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
195 05 484.9	17. Februar 1995 (17.02.95)	DE									
195 06 611.1	24. Februar 1995 (24.02.95)	DE									
195 07 455.6	3. März 1995 (03.03.95)	DE									

(54) Title: **NOVEL DIPEPTIDE AMIDINES AS THROMBIN INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **NEUE DIPEPTIDISCHE AMIDINE ALS THROMBIN-INHIBITOREN**

(57) Abstract

The description relates to compounds of formula (I) in which A, B, D, R¹ and R² have the meanings given in the specification. The compounds are suitable for the treatment of diseases. The novel compounds are produced via compounds of the formula H₂N-CH₂-G-M in which G and M have the meanings given in claim 4.



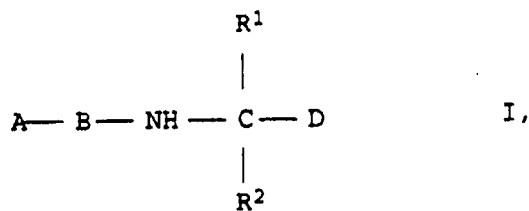
(57) Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel (I) beschrieben, worin A, B, D, R¹ und R² die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten. Die neuen Verbindungen werden hergestellt über Verbindungen der Formel H₂N-CH₂-G-M, worin G und M die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren und deren Stereoisomeren, worin die Substituenten folgende Bedeutung besitzen:

15

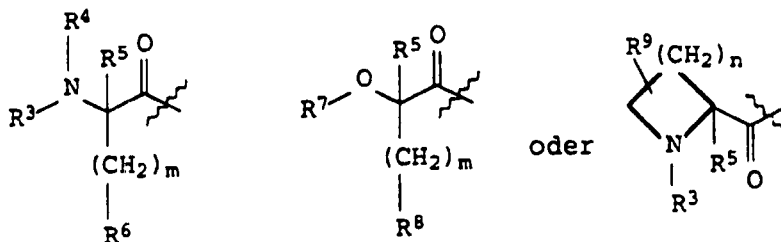
R¹: H-, C₁₋₄-Alkyl-;

20

R²: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁸O-CH₂-, R¹⁸-CO-, R¹⁸-O-CH₂-CO-, R¹⁸O-CO-CO-, R¹⁸-NH-CO-CO-, wobei R¹⁸ für H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₄-Alkylen- oder Phenyl- steht, CF₃-CO-, C₂F₅-CO- oder C₁₋₄-Alkyl-O-CO-,

A:

25



30

IIa

IIb

IIc

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

35

m: 0 oder 1,

n: 1, 2, 3 oder 4,

40

R³: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-), HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-, C₁₋₁₂-Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₆-Alkylen-CO-, HO₃S-C₁₋₃-Alkylen-CO-, C₁₋₇-Alkyl-OOC-, Benzyl-OOC-, oder

45

R²⁰R²¹N-CO- (R²⁰ und R²¹ sind gleich oder verschieden und bedeuten H-, C₁₋₆-Alkyl-, Aryl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- und R¹⁹-NH-

CO-C₁₋₄-Alkylen-, wobei R²⁰ und R²¹ auch zusammen eine - (CH₂)₃₋₆-Gruppe sein können), oder R¹⁹-O-

- 5 R⁴: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, Aryl-C₁₋₄-Alkylen- oder R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen- (R¹⁹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Benzyl-),
- R⁵: H-, C₁₋₄-Alkyl- oder Benzyl-,
- 10 R⁶: C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder N-C₁₋₄-Alkyl- ersetzt sein kann (können),
- 15 Phenyl-, welches durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- substituiert sein kann,
- 20 R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl- steht, und R²⁶ H- oder C₁₋₆-Alkyl- bedeutet,
- 25 Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decaliny-, 1-Tetraliny-, 2-Tetraliny-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, Dibenzo-suberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann, Diphenylmethyl-, welches an einem oder beiden Ringen monosubstituiert sein kann, Dicyclohexylmethyl-, Phenyl-C(CH₃)₂-, Phenyl-CH(CH₂-CH₂-OR¹⁹)-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH₃)₃Si-, R¹⁹-S-CH₂-,
- 30 R²²O-C(R²³R²⁴)-, worin R²² H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder C₁₋₄-Alkyl-CO-, R²³ H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- und R²⁴ H-, C₁₋₄-Alkyl-, HO-C₁₋₃-Alkylen-, Phenyl- oder Benzyl- bedeuten,
- 35 R⁷: H-, C₁₋₁₂-Alkyl-, C₁₋₂₀-Alkyl-CO-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-, R¹⁹OOC-C₁₋₄-Alkylen-CO-, R¹⁹NH-CO-C₁₋₄-Alkylen-, R²⁰R²¹N-CO-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-, HO₃S-C₁₋₄-Alkylen-CO-, 5-(1H)-Tetrazolyl-CH₂-, (R¹⁹O)₂OP-CH₂- oder der Acylrest einer natürlichen oder unnatürlichen Gallensäure,
- 40 R⁸: Phenyl-, welches durch 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann,
- 45

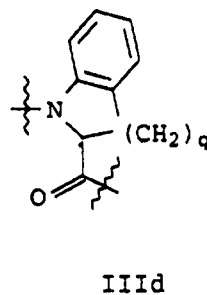
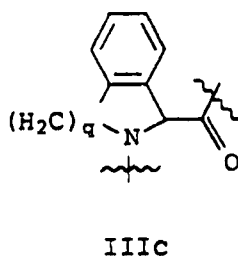
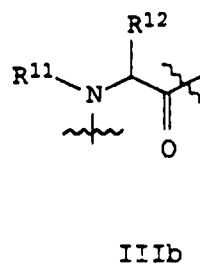
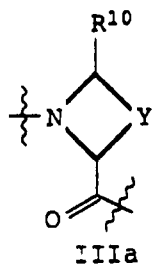
C₃₋₈-Cycloalkyl-, wobei die aliphatischen Ringe mit bis zu 4 C₁₋₄-Alkyl- und/oder CH₃O-Gruppen versehen sein können und eine oder mehrere Methylengruppe(n) durch -O-, -S- oder -N-C₁₋₄-Alkyl- ersetzt sein kann (können),

R²⁵R²⁶CH-, worin R²⁵ für C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl- oder Phenyl-, welches durch 1 bis 3 F-, Cl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, HO- oder CF₃- substituiert sein kann, steht und R²⁶ H- ist oder eine der für R²⁵ angegebenen Bedeutungen besitzt,

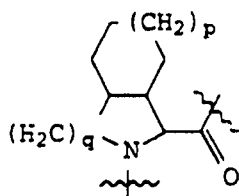
R²²O-CH₂-, Adamantyl-, Norbornyl-, 1-Decalanyl-, 1-Tetralinyl-, 2-Tetralinyl-, 1-Indanyl-, 2-Indanyl-, C₁₋₄-Alkyl-C≡C-, Aryl-C≡C-, (CH₃)₃Si- oder Dibenzosuberyl-, welches an einem oder beiden aromatischen Ringen monosubstituiert sein kann,

R⁹: H-, C₁₋₄-Alkyl-, Aryl- oder C₅₋₆-Cycloalkyl-, (R⁹ kann entsprechend der Formel IIc als Substituent an allen Ringpositionen außer der 1- und 2-Positionen stehen)

B:

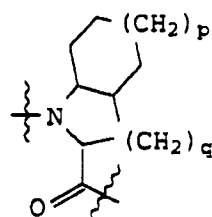


5



IIIe

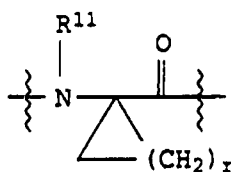
10



IIIf

oder

15



IIIg

20

worin die Substituenten R^{10} , R^{11} und R^{12} sowie p , q , r und Y folgende Bedeutungen besitzen:

p : 0 oder 1

q : 1 oder 2

25

r : 1, 2, 3, 4 oder 5

Y : eine Methylengruppe,
eine Ethylengruppe, worin der daraus
resultierende Cyclus in der 4-Position eine
Hydroxy-, Oxo- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe tragen
kann,

30

35

$-CH_2-S-$, $-CH_2-SO-$, $-CH_2-O-$, $-CH=CH-$ oder eine
Propylengruppe, worin der daraus resultierende
Cyclus in der 3- und/oder 4-Position am Kohlen-
stoff eine C_{1-4} -Alkylgruppe tragen kann oder
worin eine $-CH_2-$ Gruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-SO-$
ersetzt sein kann,

40

R^{10} : H-, C_{1-4} -Alkyl- oder Phenyl-,

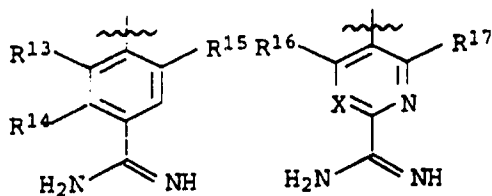
R^{11} : H-, C_{1-4} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder
Benzyl-,

45

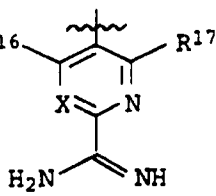
R¹²: H-, C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Benzyl-,

D:

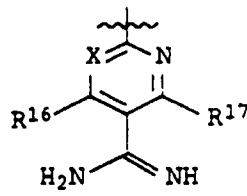
5



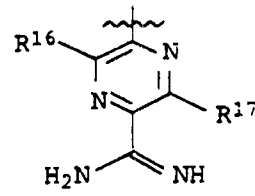
IVa



IVb

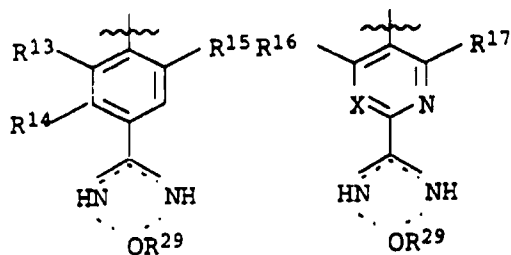


IVc

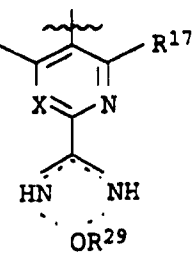


IVd

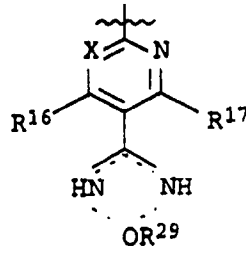
10



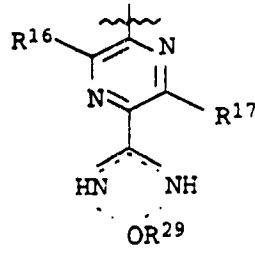
IVe



IVf



IVg



IVh

15

20

worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R¹³, R¹⁴ und R¹⁵, die gleich oder verschieden sein können:
H-, -NO₂, F-, Cl-, Br-, I-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, R³⁰-O-,
R³⁰OOC-, R³⁰-NH-, R³⁰-CO-NH-, wobei R³⁰ H-,
C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, Benzyl- oder Phenyl-
bedeutet, oder

25

R¹³ und R¹⁴ zusammen die Ketten -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -CH=CH-CH=CH-,

30

R¹⁶: H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₂-Alkylen-,
Phenyl-, R³¹OOC- (R³¹ = H-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl- oder
Benzyl-), R³¹-NH-, R³¹-O- oder R³¹OOC-CH₂-O-,

35

R¹⁷: H-, F-, Cl-, C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₂-Alkylen-,
Phenyl-, R³¹OOC-, R³¹-NH-, R³¹-O- oder R³¹OOC-CH₂-O-,

R²⁹: H- oder C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-CO,

40

X: =CH- oder =N-.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei
der Bekämpfung von Krankheiten.

45