



Organización y
Digitalización CSA Ltda

Q7



SUPERINTENDENCIA DE
INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PCT

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

09-22192

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO
INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACION IXA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07C 235/24, C07D 217/22,
A61K 31/165, A61P 7/02

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 París, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

4 MAR. 2009



No. 09-022192- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 15:28:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: **174, avenue de France**
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: **Paris - FRANCIA**

Lugar de Constitución: **FRANCIA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: **info@castellanosyco.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número **2.930.616** TPA **2.698**

④

INVENTOR (ES) (72)

HENNING STEINHAGEN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

JOCHEN GOERLITZER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

MARKUS FOLLMANN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

HERMAN SCHREUDER

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2007/007612

Fecha **31/08/2007**

Publicación Internacional No.

WO 2008/031508 A1

Fecha **20/03/2008**

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACION IXA

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 235/24, C07D 217/22, A61K 31/165, A61P 7/02

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

DE

13/09/2006

10 2006 042 927,3

SI ☒ NO ☐

⑨

Comprobantes de pago Nos.

09-15,367

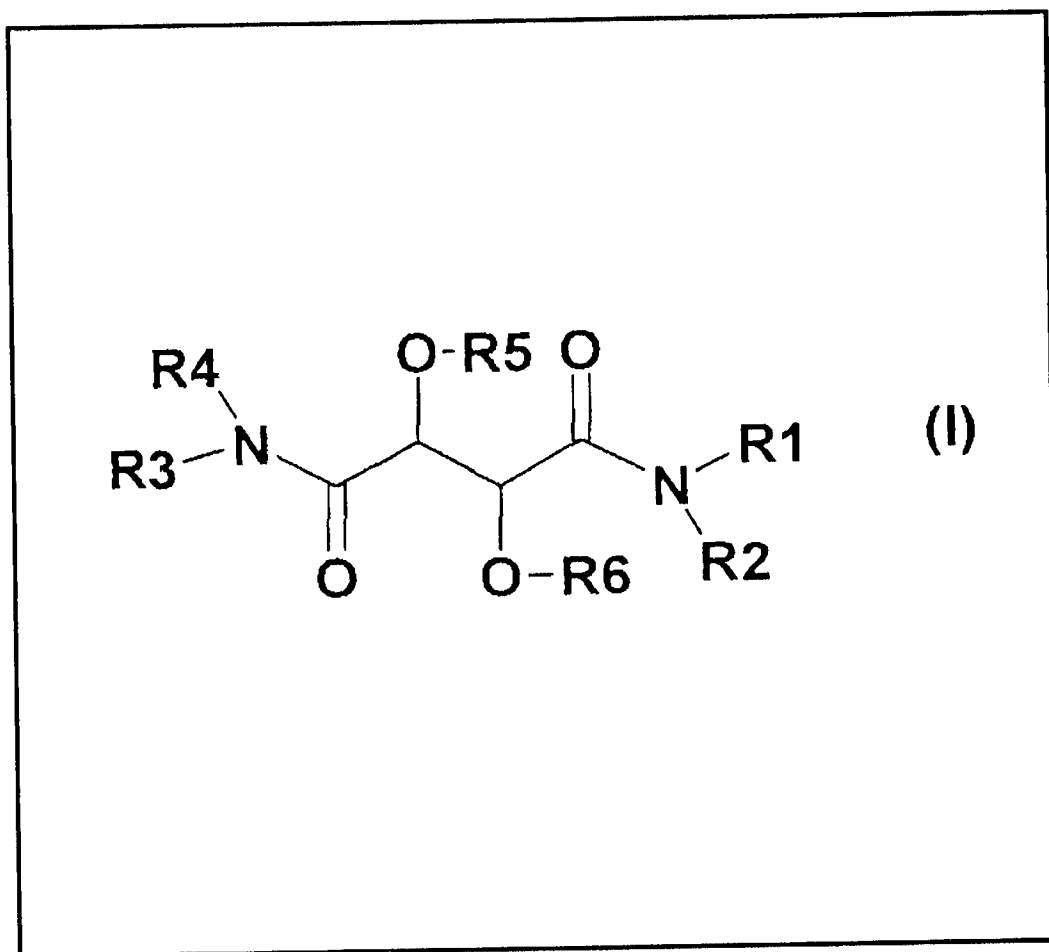
Fecha **Febrero 25 de 2009**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación y reivindicaciones modificadas bajo el artículo 34 del PCT

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATINO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

24 MAR 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 15,367
FECHA : FEBRERO 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022192- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 15:28:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81241484	25/02/2009	4,645,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

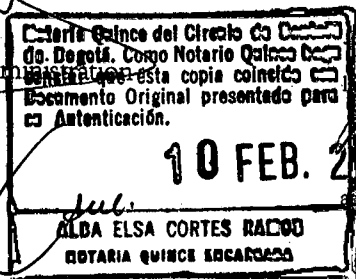
- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration



G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Le soussigné Me **Hervé POMMERY**

Notaire à Paris, certifie matériellement

signature de Madame

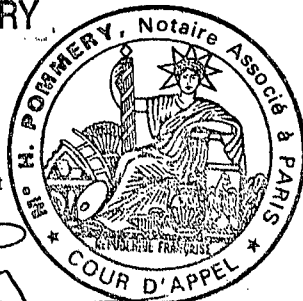
Josiane MERLIER

apposée sur le présent document.

Cette certification ne comporte aucune

vérification de l'exactitude des faits et

est mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

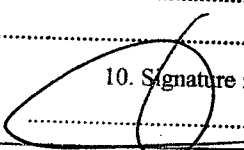
1. République française

Le présent acte public

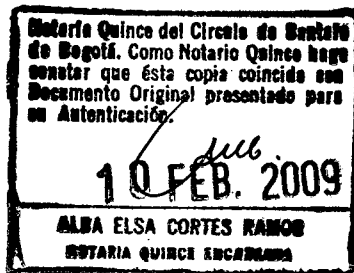
2. a été signé par Maitre PONCERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

8. sous n° 174190
9. Sceau : Mme TEPLIER
10. Signature : 

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai.



CERTIFICATION

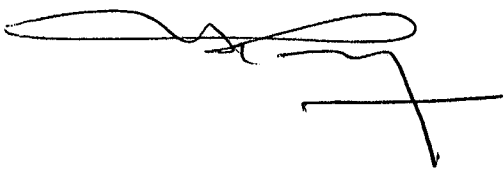
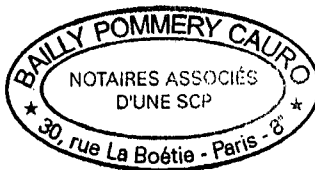
COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Josune MERUTIS (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

Hervé POMMERY

NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

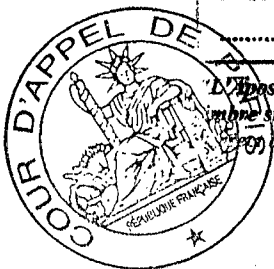
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

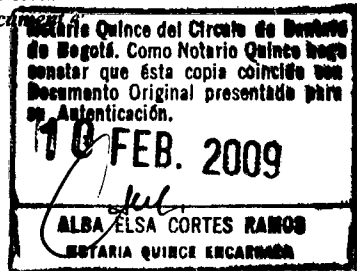
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est vrai ou que la République française approuve son contenu.



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDÓ
Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento.

Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

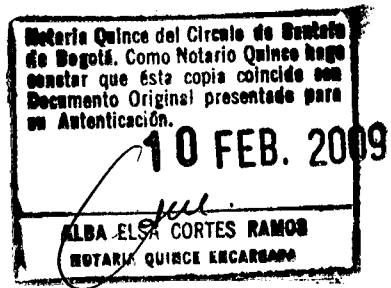
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.



Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
L.E. 1706 Minjusticia

(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
20. März 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/031508 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 235/24 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 257/18 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
C07D 235/30 (2006.01)

[NL/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwalt: THEN, Johann; Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K
801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/007612

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. August 2007 (31.08.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 042 927.3
13. September 2006 (13.09.2006) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

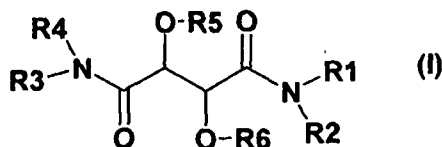
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINHAGEN,
Henning [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main (DE). FOLLMANN, Markus
[DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). GOERLITZER, Jochen
[DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). SCHREUDER, Herman

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

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: TARTRATE DERIVATIVES FOR USE AS COAGULATION FACTOR IXa INHIBITORS

(54) Bezeichnung: TARTRATDERIVATE ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS IXa



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I)
having antithrombotic activity which especially inhibit blood coagulation
factor IXa, to methods for producing the same and to the use thereof as
drugs.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der For-
mel (I) mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Blutgerin-
nungsfaktor IXa inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

WO 2008/031508 A1

Tartratderivate als Inhibitoren des Koagulationsfaktors IXa

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Blutgerinnungsfaktor IXa inhibieren, Verfahren zu ihrer

5 Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Die Blutgerinnung ist ein für das Überleben von Säugetieren wesentlicher Vorgang der Kontrolle des Blutstroms. Der Vorgang der Gerinnung und der nachfolgenden Auflösung des Gerinnsels nach erfolgter Wundheilung setzt nach einer Gefäßschädigung ein und lässt sich in vier Phasen einteilen:

- 10 1. Die Phase der Vasokonstriktion oder Gefäßkontraktion: Hierdurch wird der Blutverlust in das geschädigte Areal vermindert.
2. Die nächste Phase ist die der Plättchenaktivierung durch Thrombin. Die Plättchen heften sich an der Stelle des Gefäßwandschadens an und bilden ein Plättchenaggregat. Das Protein Fibrinogen ist hierbei für die Quervernetzung der Plättchen über
15 entsprechende Oberflächenrezeptoren verantwortlich. Plättchen binden auch an freigelegtes Kollagen der extrazellulären Matrix der geschädigten Gefäßwand und werden hierdurch aktiviert. Nach Aktivierung der Plättchen wird eine Reihe von Botenstoffen ausgeschüttet, die die Aktivierung von weiteren Plättchen induzieren. Gleichzeitig wird ein Membranlipid, Phosphatidylserin, von der Membraninnenseite der
20 Plättchen auf die Außenseite transportiert, an das sich Komplexe aus Gerinnungsfaktoren anlagern können. Die Plättchen beschleunigen über diesen Mechanismus die Blutgerinnung.
3. Die Bildung dieser Gerinnungskomplexe führt zur massiven Bildung von Thrombin welches das lösliche Fibrinogen durch Abspaltung zweier kleiner Peptide in Fibrin
25 überführt. Fibrinmonomere bilden spontan fadenförmig Stränge aus denen nach Quervernetzung durch den Gerinnungsfaktor XIII ein stabiles Proteinnetz bildet. Das anfänglich noch lockere Plättchenaggregat wird durch dieses Fibrinnetz stabilisiert, Plättchenaggregate und Fibrinnetz sind die beiden essentiellen Bestandteile eines Thrombus.

4. Nach Wundheilung wird der Thrombus durch die Einwirkung des Schlüsselenzyms des körpereigenen Fibrinolysesystems Plasmin aufgelöst.

Zwei alternative Wege können zur Bildung eines Fibringerinnsels führen, der intrinsische und der extrinsische Weg. Diese Wege werden durch unterschiedliche

- 5 Mechanismen eingeleitet, in späterer Phase konvergieren sie jedoch zu einer gemeinsamen Endstrecke der Gerinnungskaskade. In dieser Endstrecke der Gerinnung wird der Gerinnungsfaktor X aktiviert. Der aktivierte Faktor X ist für die Bildung von Thrombin aus der im Blut zirkulierenden inaktiven Vorstufe Prothrombin verantwortlich. Die Bildung eines Thrombus auf dem Boden einer
- 10 Gefäßwandabnormität ohne Wunde ist das Resultat des intrinsischen Weges. Die Fibringerinnselbildung als Antwort auf einen Gewebsschaden oder eine Verletzung ist das Resultat des extrinsischen Weges. Beide Wege beinhalten eine größere Anzahl von Proteinen, die als Gerinnungsfaktoren bekannt sind.

- Der intrinsische Weg erfordert die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII sowie
- 15 Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen, Calciumionen und Phospholipide aus Plättchen.

- Der intrinsische Weg wird eingeleitet, wenn Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen Faktor XI und XII an eine negativ geladene Oberfläche binden. Dieser Zeitpunkt wird als Kontaktphase bezeichnet. Die Exposition gegenüber einem Gefäßwandkollagen ist
- 20 der primäre Stimulus der Kontaktphase. Resultat der Vorgänge der Kontaktphase ist die Umwandlung von Präkallikrein in Kallikrein, das wiederum den Faktor XII aktiviert. Faktor XIIa hydrolysiert weiteres Präkallikrein zu Kallikrein, so dass eine Aktivierung die Folge ist. Mit zunehmender Aktivierung von Faktor XII kommt es zur Aktivierung des Faktors XI, der zu einer Freisetzung von Bradykinin, einem Vasodilatator führt.
- 25 Dadurch kommt es zur Beendigung der initialen Phase der Vasokonstriktion.

Bradykinin entsteht aus dem hochmolekularen Kininogen. In Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen aktiviert der Faktor XIa den Faktor IX. Faktor IX ist ein Proenzym, das Vitamin-K abhängige, γ -Carboxyglutaminsäure (GLA)-Reste enthält. Die Serinproteaseaktivität kommt nach Bindung von Ca^{2+} an diese GLA-Reste zum Tragen. Mehrere der

Serinproteasen der Blutgerinnungs-kaskade (Faktoren II, VII, IX und X) enthalten derartige Vitamin-K-abhängige GLA-Reste. Faktor IXa spaltet den Faktor X und führt zur Aktivierung zum Faktor Xa. Voraussetzung für die Bildung von Faktor IXa ist die Bildung eines Tenasekomplexes aus Ca^{2+} und den Faktoren VIIIa, IXa und X an der Oberfläche aktivierter Plättchen. Eine der Reaktionen aktivierter Plättchen ist die Präsentation von Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol entlang der Oberflächen. Die Exposition dieser Phospholipide macht erst die Bildung des Tenasekomplexes möglich. Faktor VIII hat in diesem Vorgang die Funktion eines Rezeptors für die Faktoren IXa und X. Faktor VIII stellt daher einen Cofaktor in der Gerinnungskaskade dar. Die Aktivierung des Faktors VIII mit Bildung des Faktors VIIIa, dem eigentlichen Rezeptor, bedarf nur einer minimalen Menge von Thrombin. Mit Zunahme der Konzentration von Thrombin wird der Faktor VIIIa schließlich durch Thrombin weiter gespalten und inaktiviert. Diese duale Aktivität des Thrombins in Bezug zum Faktor VIII führt zu einer Selbstbegrenzung der Tenasekomplexbildung und damit zu einer Eingrenzung der Blutgerinnung.

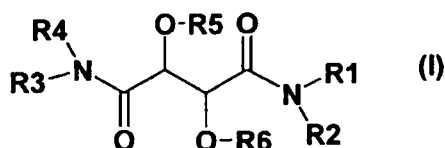
Der extrinsische Weg erfordert einen Gewebefaktor TF (Tissue Faktor) und die Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX und X. Bei einer Gefäßverletzung kommt der Gewebefaktor TF (Tissue Faktor) mit dem Gerinnungsfaktor VII zusammen und dieser wird aktiviert. Der Komplex aus TF und dem Gerinnungsfaktor VII hat zwei Substrate, die Gerinnungsfaktoren X und IX.

Der Gerinnungsfaktor IX kann über den intrinsischen Weg und den extrinsischen Weg aktiviert werden. Die Aktivierung von Faktor IXa stellt somit eine zentrale Schnittstelle zwischen beiden Wegen der Gerinnungsaktivierung dar.

Der Faktor IXa hat eine wichtige Rolle in der Blutgerinnung. Defekte am Faktor IXa führen zu Hämophilie B, während erhöhte Konzentrationen von Faktor IXa im Blut zu einem signifikant erhöhten Risiko von Thrombosebildung führen (Weltermann A, et al., J Thromb Haemost. 2003; 1: 28-32). Die Regulation der Faktor IXa Aktivität kann die Thrombusbildung in Tiermodellen reduzieren (Feuerstein GZ, et al., Thromb Haemost. 1999; 82: 1443-1445).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich für die prophylaktische als auch für die therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Sie können zur Sekundär-Prävention eingesetzt werden und eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für 1) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

2) $-(C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

3) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,

R2 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

R3 für 1) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl-Q- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin die beiden Aryle jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, worin Aryl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het-Q- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, oder
- 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het-Q-Het, worin die beiden Het-Reste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht,
- Q für kovalente Bindung, $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, -NH-, -N $((C_1-C_4)$ -Alkyl)-, -O-, -SO₂- oder -S- steht,
- 15 T für 1) Halogen,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, -N-C(O)-OH oder -N-C(O)- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist,
- 3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 4) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,
- 5) -OH,
- 6) -O- (C_1-C_4) -Alkyl,
- 7) -O- (C_1-C_3) -Fluoralkyl,
- 8) -NO₂,
- 9) -CN,
- 10) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
- 11) -C(O)-NH-R₁₀,
- 12) -NH-C(O)-R₁₀,

- 13) -NH-SO₂-R₁₀,
- 14) -SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 15) -SO₂-NH-R₁₀,
- 16) -SO₂-(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 17) -S-(C₁-C₄)-Alkyl oder
- 18) -S-(C₁-C₃)-Fluoralkyl, steht,

R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -C(O)-R₁₂, -C(O)-O-R₁₂, -C(O)-NH-R₁₂ oder -(C₁-C₄)-Alkyl stehen, wobei

R₁₂ -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeutet.

Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- R₁ für 1) -(C₆-C₁₄)-Aryl-Z, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl und Naphthyl, und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und Z Amino, Aminomethylen, Amidino, Guanidino, Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Pyridiny oder Aminopyridiny bedeutet, oder
- 2) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridiny, Azepiny, Azetidiny, Benzimidazoliny, Benzimidazolyl, Benzofurany, Benzothiofurany, Benzothiopheny, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carboliny, beta-Carboliny, Chinazoliny, Chinoliny, Chinoliziny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromany, Chromeny, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofurany, Dibenzothiopheny, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofurany, Dihydrofurany, Dioxoly, Dioxany, Dioxolenyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furany, Furazany, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl,

Isobenzofuranyl, Isochinoliny, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxothiolanyl, Phenanthridiny, Phenanthrenyl, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puriny, Pyranly, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiaziny, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridiny, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholiny, Thiopyranly, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl und worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und worin Z wie oben definiert ist, steht,

R2 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin die beiden Aryle jeweils unabhängig voneinander wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,

3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, worin Aryl wie oben definiert ist und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, oder

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het wie oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht

Q für kovalente Bindung, $-(C_1-C_4)$ -Alkylen, -NH-, -N $((C_1-C_4)$ -Alkyl)- oder -O- steht,

- 5 T für 1) Halogen,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, -N-C(O)-OH oder -N-C(O)- (C_1-C_4) -Alkyl substituiert ist,
- 10 3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 4) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
- 5) -OH,
- 6) -O- (C_1-C_4) -Alkyl,
- 7) -O- (C_1-C_3) -Fluoralkyl,
- 8) -NO₂,
- 15 9) -CN,
- 10) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
- 11) -C(O)-NH-R₁₀,
- 20 12) -NH-C(O)-R₁₀,
- 13) -NH-SO₂-R₁₀,
- 14) -SO₂- (C_1-C_4) -Alkyl,
- 15) -SO₂-NH-R₁₀,
- 16) -SO₂- (C_1-C_3) -Fluoralkyl,
- 25 17) -S- (C_1-C_4) -Alkyl oder
- 18) -S- (C_1-C_3) -Fluoralkyl, steht,

R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, -C(O)-R₁₂, -C(O)-O-R₁₂, -C(O)-NH-R₁₂ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen, wobei

R12 -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeutet,
und worin Aryl und Het wie oben definiert sind.

Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I und/oder alle stereoisomeren
5 Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem
Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I,
wobei

R1 für Carbamimidoyl-phenyl (Benzamidino), Aminomethylphenyl oder Het-Z steht,
wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl und Isochinolinyll, und
10 worin Z für Amino oder Amidino steht,

R2 und R4 jeweils für Wasserstoffatom stehen,

R3 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T
substituiert ist,

2) -Phenyl-Q-Phenyl, worin die beiden Phenylreste jeweils unabhängig
15 voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert
sind,

3) Phenyl-Q-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin Phenyl und Cycloalkyl jeweils
unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T
substituiert sind, oder

20 4) Phenyl-Q-Het-2, worin Het-2 ausgewählt ist aus der Gruppe Chinolinyll,
Chinoxalinyll, Furanyll, Indolyl, Isochinolinyll, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
Oxadiazolyl, Piperidinyll, Pyrazolyl, Pyridazinyll, Pyrimidinyll, Pyridyl,
Pyrimidinyll, Pyrrolyll, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienopyrrol oder
Thienothiophenyl und worin Phenyl und Het-2 jeweils unabhängig
25 voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T substituiert
sind, steht,

Q für kovalente Bindung, -CH₂-, -N(CH₃)- oder -O- steht,

T für 1) F, Cl oder Br,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander
30 ein- oder zweifach durch -CF₃ oder -N-C(O)-CH₃ substituiert sind,

3) -CF₃,

- 4) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
- 5) -O-CF₃,
- 6) -NO₂,
- 7) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander
5 Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, oder
- 8) -SO₂-CH₃, steht,

R₅ und R₆ jeweils Wasserstoffatom bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I aus der Reihe

- 10 (2R, 3R)-N-(1-Amino-isochinolin-6-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-cyclohexyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-
weinsäureamid,
(2R,3R)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bersteinsäureamid;
- 15 (2R,3R)-N-(4-Carbamidoyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bernsteinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-fluorphenyl)-2,3-dihydroxy-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydroxy-
weinsäureamid,
- 20 (2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-phenyl-weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-nitro-phenyl)-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-isopropyl-phenyl)-
weinsäureamid,
- 25 (2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-
weinsäureamid oder
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-phenoxy-phenyl)-
weinsäureamid.
- 30 Unter dem Begriff „(C₁-C₄)-Alkyl“ oder „(C₁-C₆)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoff-
reste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4

oder 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan oder Neohexyl. Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4

5 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-(C₁-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), Propylen (-CH₂-CH₂-

10 CH₂-), Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen.

Unter dem Begriff „-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl“ werden Ringe aus 3 bis 12 Kohlenstoffatomen verstanden wie Verbindungen, die sich von Monocyclen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten, die sich von den Bicyclen Bicyclo[4.2.0]octan, 15 Octahydro-inden, Decahydro-naphthalen, Decahydro-azulen, Decahydro-benzocyclohepten oder Dodecahydro-heptalen herleiten oder von den überbrücken Cyclen wie Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Spiro[3.5]nonan, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan oder Bicyclo[2.2.2]octan herleiten.

Unter dem Begriff „-(C₃-C₆)-Cycloalkyl“ oder „-(C₃-C₈)-Cycloalkyl“ werden Reste 20 verstanden, die sich von Monocyclen mit 3 bis 6 oder 3 bis 8 Kohlenstoffatomen im Ring ableiten wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenwasserstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise

25 Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „vier- bis fünfzehngliedrigen Het“ oder „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und in denen ein, zwei, drei oder vier gleiche 30 oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel die jeweiligen Kohlenstoffatome ersetzen können. Beispiele für diese Ringsysteme sind

- die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Benzimidazoliny, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, beta-Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, Chinoliziny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-
- 5 hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, Dioxolenyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinoliny, Isochromanyl,
- 10 Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Oxothiolanyl, Phenanthridiny, Phenanthrenyl, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny,
- 15 Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puriny, Pyranyl, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl,
- 20 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiaziny, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridiny, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholiny, Thiopyranyl, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl.
- Unter dem Begriff „-(C₁-C₃)-Fluoralkyl“ wird ein partiell oder vollständig fluorierter
- 25 Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F,
- 30 -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂,

-CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F,
-CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃,
-CF₂-CF₂-CHF₂ oder -CF₂-CF₂-CH₂F.

Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor oder Brom.

Unter dem Begriff „eine basische stickstoffhaltige Gruppe“ werden Reste verstanden, wobei die konjugierte Säure dieser Gruppe einen pK_a von etwa 5 bis 15 hat.

Beispiele für diese basische stickstoffhaltige Gruppe sind Amino, Aminomethylen, Amidino (Carbamimidoyl), Guanidino, Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Pyridiny oder Aminopyridiny.

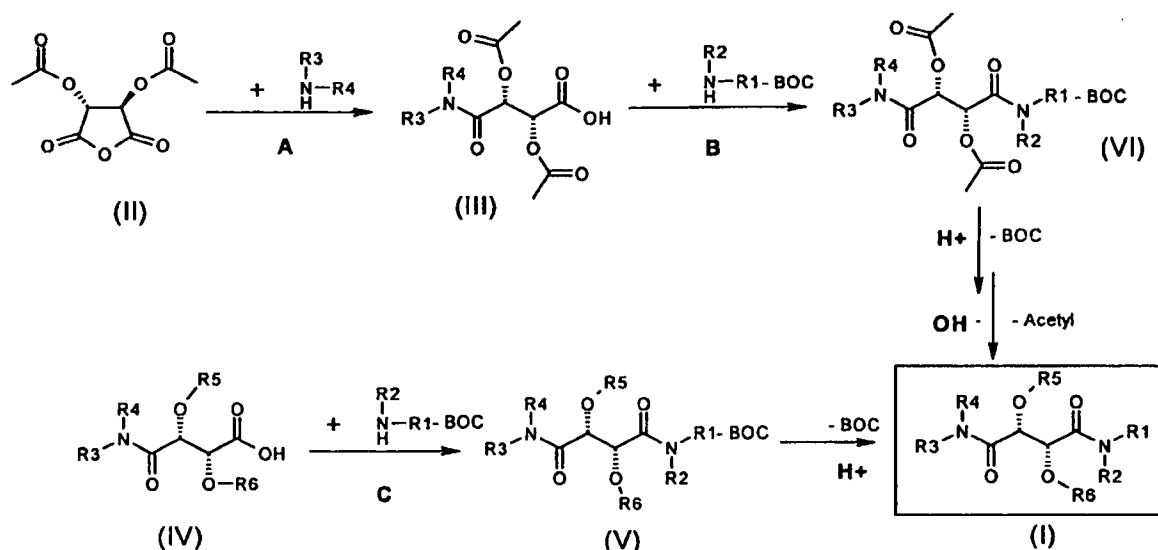
Funktionelle Gruppen der verwendeten Intermediate, beispielsweise Amino- oder Carboxylgruppen, können dabei durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind beispielsweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl-, Phtalolyl-, die Trityl- oder Tosylschutzgruppe.

Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme). Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen. Solcherart maskierte Verbindungen gemäß Formel (I), in der beispielsweise die funktionellen Gruppen der Reste U, V, X oder W gegebenenfalls ebenfalls maskiert sein können, können, obwohl gegebenenfalls selber pharmakologisch nicht aktiv, gegebenenfalls nach Administration in Säugern durch Metabolisierung zu den erfindungsgemäßen, pharmakologisch aktiven Verbindungen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I nach Schema 1 herstellt.

Schema 1:



Die in Schema 1 verwendeten Reste R1, R2, R3 und R4 haben dieselbe Bedeutung wie die in der Verbindung der Formel I, BOC steht für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl.

- 5 In einem Verfahrensschritt A wird Diacetyl-L-weinsäureanhydrid (Verbindung der Formel II) in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), N-Methylpyrrolidinon (NMP), Dioxan oder Dichlormethan gelöst und mit einem geeigneten Amin der Formel $\text{NH}(\text{R}^3)\text{R}^4$ zum entsprechenden Amid (III) umgesetzt. Hierzu wird eine geeignete Base wie N-Methylmorpholin oder auch eine andere
- 10 Aminbase wie Hünigs Base, Triethylamin (NEt_3) oder 4-Dimethylamino-pyridin (4-DMAP) zugesetzt. Im nächsten Schritt B wird das Monoamid III in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), NMP, Dioxan oder Dichlormethan gelöst und mit einem geeigneten Amin der Formel $\text{NH}(\text{R}^1\text{-BOC})\text{R}^2$ zum entsprechenden Diamid (VI) gekuppelt. Hierzu werden wie oben beschrieben ein
- 15 übliches Kupplungsreagenz wie TOTU, PyBrop, PyBop, HATU oder EDC und eine geeignete Base wie Aminbasen wie Hünigs Base, NEt_3 oder DMAP verwendet.

Nach Abspaltung von Schutzgruppen wie der Boc Schutzgruppe an $\text{N}(\text{R}^1)\text{-R}^2$ mit Standard-Methoden wie mit $\text{TFA-CH}_2\text{Cl}_2$ und Abspaltung der Acetylgruppen durch

- 20 basische Hydrolyse beispielsweise mit NaOH bei Raumtemperatur (RT) erhält man die Zielverbindungen (I). (Alternative Methoden zur Abspaltung von Schutzgruppen siehe z.B. Kocienski, P.J., *Protecting groups*, Thieme Verlag 1994, S. 1-16). Diese Route

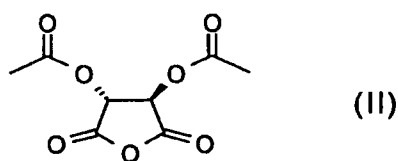
ergibt Verbindungen des Typs I mit $R_6=H$. Verbindungen mit R_6 ungleich H können prinzipiell aus diesen nach bekannten Standardverfahren hergestellt werden (beispielsweise Esterbildung oder Carbamoylierungen)

- 5 In einem alternativen Verfahren (C) wird direkt ein Weinsäuremonoamid (IV) in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), NMP, Dioxan oder CH_2Cl_2 gelöst und mit einem geeigneten Amin der Formel $NH(R_1-BOC)-R_2$ zum entsprechenden Diamid (V) gekuppelt. Hierzu werden ein übliches Kupplungsreagenz wie TOTU, PyBop, PyBop, Hatu oder EDC und eine
 10 geeignete Base wie Aminbasen wie Hünigs Base, NEt_3 oder DMAP verwendet. Nach der Abspaltung von Schutzgruppen wie der BOC-Schutzgruppen an $N(R_1)-R_2$ mit Standard-Methoden, beispielsweise TFA- CH_2Cl_2 bei RT erhält man die Zielverbindungen (I). Verbindungen mit R_6 ungleich H können prinzipiell auch nach diesen Verfahren hergestellt werden.

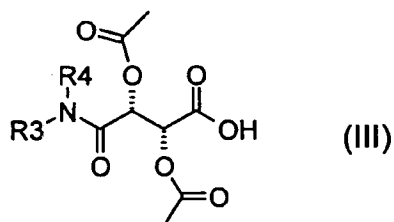
15

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- 20 a) eine Verbindung der Formel II

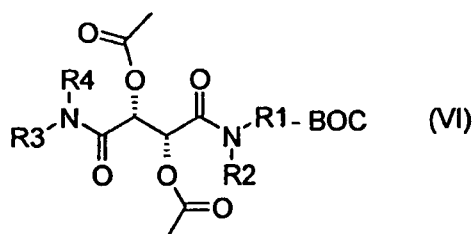


mit einer Verbindung $NH(R_3)(R_4)$ zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,



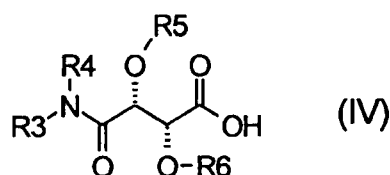
25

wobei die Reste R_3 und R_4 wie in Formel I definiert sind und die Verbindung der Formel III mit einer Verbindung $NH(R_2)(R_1)-Boc$ zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt,

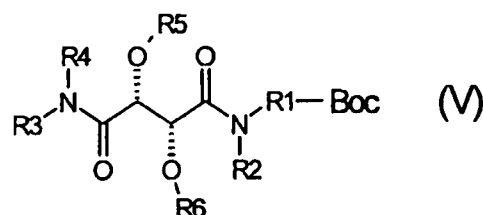


wobei die Reste R1, R2, R3 und R4 wie in Formel I definiert sind und Boc für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl steht, und anschließend zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

- 5 b) eine Verbindung der Formel IV



wobei die Reste R3, R4, R5 und R6 wie in Formel I definiert sind, mit einer Verbindung NH(R2)(R1)-Boc zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



- 10 wobei die Reste R1, R2, R3, R4, R5 und R6 wie in Formel I definiert sind und Boc für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl steht, und anschließend zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

- c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder
- 15 d) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit
- 20 enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen

Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt.

- Eine nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete
- 5 Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren Formen auftritt, kann durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren
- 10 aufgetrennt werden (Verfahren d), oder die nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I kann entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt werden (Verfahren c).
- 15 Im Verfahren d) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte
- 20 Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach
- 25 entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomeren-trennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen
- 30 diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf

prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale

- 5 Verbindungen, die Alkohol- oder Aminfunktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomeren-reinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden
- 10 chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder
- 15 abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte

- 20 Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literatur-bekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, dass in der Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomeren- (oder Diastereomeren-) Trennung auf früher
- 25 Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, dass zwei- oder mehrstufig vorgegangen wird.

- Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer
- 30 Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze wie Hydrochloride,

Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß

- 5 Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali-
10 oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-
15 Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidossulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin- oder Trifluoressigsäure in Frage.

- 20 Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff
25 und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

- Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Prophylaxe, Sekundär-Prävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung von Blutgerinnungsfaktor IXa
30 behandelbar sind. So eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als

auch für eine Langzeittherapie. Die Verbindungen der Formel I können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

- 5 Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, der Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen
- 10 und Bypass-Operationen. Weiterhin können die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweil-kathetern. Verbindungen der Formel I können auch eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenks-operationen zu reduzieren.
- 15 Verbindungen der Formel I eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen. Störungen des hämostatischen Systems
- 20 (beispielsweise Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen, sowie bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose. Verbindungen der Formel I eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.
- 25 Weitere Indikationen für den Einsatz der Verbindungen der Formel I sind fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome (ARDS) und des Auges wie Fibrinablagerungen nach Augenoperationen. Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.
- 30 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation.

Eine Beschichtung von Stents mit Verbindungen der Formel I und anderen Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das
5 dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

- 10 Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel,
15 Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder
20 mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen
25 Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

- 30 Für die Behandlung eines Erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch

auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

5

Verbindungen der Formel I können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulanzen und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art), anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des

10

Beispiele

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und ^1H -NMR bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, Ausb. bedeutet Ausbeute. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

15

Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische Trennungen an

20

Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan-Gemischen als Laufmittel durchgeführt. Präparative Trennungen an Reversed Phase-(RP)-Kieselgel (HPLC) wurden, soweit nicht anders angegeben, unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Säule Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5 μm , Merck KGaA, Deutschland, Life Science & Analytics, 64293 Darmstadt; mobile Phase A: H_2O + 0,1% TFA, Phase B: 80%

25

Acetonitril + 0,1% TFA, Fluss 25 ml/ min., 0 bis 7 min. 100% A, 7 bis 22 min. auf 100% B, 22 bis 30 min. 100% B, 30 bis 33 min. auf 100% A, 33 bis 35 min. 100% A. Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer. Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

30

Methode A:

- Säule: YMC J'shere H80 33x2,1 mm; Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Deutschland; Packungsmaterial 4 µm,
Lösungsmittel: ACN+0,05% TFA:H₂O+0,05% TFA (Fluss 1,3 mL/min)
5 Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (2,5 min) nach 95:5 (3,0 min)
Ionisierung: ESI⁺

Methode B:

- Säule: YMC J'shere H80 33x2,1 mm; Packungsmaterial 4 µm,
10 Lösungsmittel: ACN+0,05% TFA:H₂O+0,05% TFA (Fluss 1 mL/min)
Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (3,4min) nach 95:5 (4,4 min)
Ionisierung: ESI⁺

Methode D:

- 15 Säule: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm Packungsmaterial 4 µm,
Lösungsmittel: ACN:H₂O+0,05% TFA (Fluss 1 mL/min)
Gradient: 4:96 (0 min) nach 95:5 (2 min) nach 95:5 (2,4 min) nach
96:4 (2,45 min)
Ionisierung: ESI⁺

20

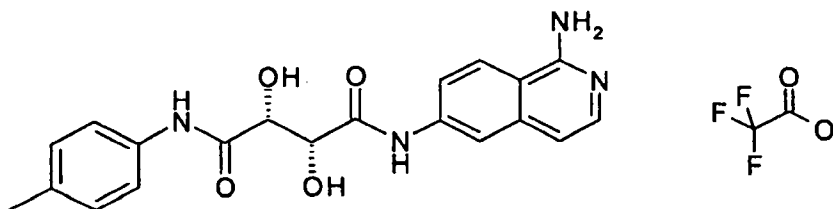
Präparative HPLC wurde mit der folgenden Methode durchgeführt:

- Säule: Waters Atlantis dC18 OBD 30x100 mm 5µm; Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Deutschland
25 Lösungsmittel: ACN:H₂O+0,1%TFA (Fluss 60 mL/min)
Gradient: 10 : 90 (0 min) bis 90 : 10 (10 min)

Verwendete Abkürzungen:

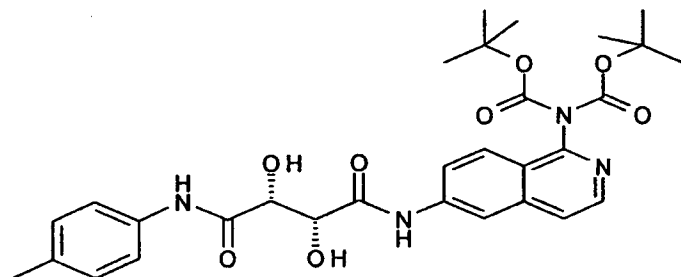
- ACN Acetonitril
30 Boc Butoxycarbonyl
DCM Dichlormethan

	(DHQ) ₂ PHAL	1-[(R)-((4S,5R)-5-Ethyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-methoxy]-4-[(R)-((4R,5S)-5-ethyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-(6-methoxy-chinolin-4-yl)-methoxy]-phthalazin
	DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin (Hünigs Base)
5	DMF	Dimethylformamid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluor-phosphat
10	HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
	K ₂ [OsO ₂ (OH) ₄]	Kaliumosmat-dihydrat
	LC/MS	Flüssigkeitschromatographie Massenspektroskopie
	MeOH	Methanol
	NMM	N-Methylmorpholin
15	PyBop	1-Benzotriazolyl-oxy-tripyrrolidinophosphoniumhexafluor-phosphat
	PyBrop	Brom-tris-pyrrolidin-phosphonium hexafluorophosphat
	R _t	Retentionszeit
	TDBTU	O-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat
20	TFA	Trifluoressigsäure
	TOTU	O-((Ethoxycarbonyl)cyanomethylenemino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluorborat
	RT	Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C)
25	Beispiel 1	(2R, 3R)-N-(1-Amino-isochinolin-6-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

[6-((2R, 3R)-2,3-Dihydroxy-3-p-tolylcarbamoyl-propionylamino)-isochinolin-1-yl]-N-di-carboxyamino tertiär-butylester



- 5 Zu einer Lösung von 26,6 mg (2R,3R)-2,3-dihydroxy-N-p-tolyl-weinsäure (0,111 mmol), 40,0 mg 6-Amino-isochinolin-1-yl)-N- di-carboxyamino tertiär-butylester (0,111 mmol) ((6-Amino-iso-chinolin-1-yl)-N- di-carboxyamino tert-butylester wurde wie in WO2004/072101, Seite 108, beschriebenen Verfahren erhalten) und 15,1 mg HOAt (0,111 mmol) in 1,5 mL DMF wurden 0,037 mL NMM (0,334 mmol) zugefügt und 10
- 10 min gerührt. Nach der Zugabe von 52 mg PyBrop (0,111 mmol) wurde das Reaktionsgemisch bei RT für 42 Stunden (h) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert und über eine präparative HPLC gereinigt. Die gereinigten Fraktionen des Produktes wurden lyophilisiert. Es wurden 4 mg eines weißen Feststoffs erhalten.
- Ausbeute: 6 % LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 581

15 Verfahrensschritt 2:

(2R, 3R)-N-(1-Amino-isochinolin-6-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid;
Verbindung mit Trifluoressigsäure

- Zu einer Lösung der Verbindung erhalten aus Verfahrensschritt 1 (4 mg, 6,9 µmol) in 3 mL DCM wurde 1 mL TFA zugefügt und bei RT für 2 h gerührt. Die Lösungsmittel
- 20 wurden unter verminderten Druck abdestilliert, der Rückstand wurde in MeOH und Wasser gelöst, anschließend wurde über Nacht lyophilisiert und es wurden 4 mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. Reinheit 85 %.

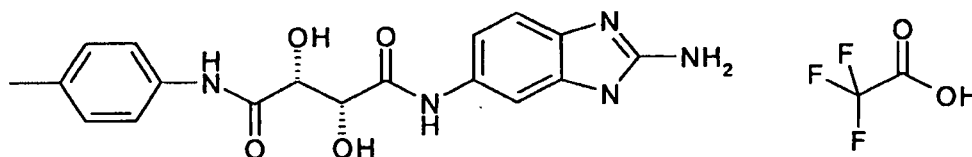
LC/MS (Methode B) 380,15 (R_t= 1,05 min, 97%)

- ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73 (impurity), 2,26 (s, 3H), 3,01 (impurity),
- 25 4,51 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 8,04 (dd, 1H), 8,48 (q, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,71 (s, 1H)

Beispiel 2:

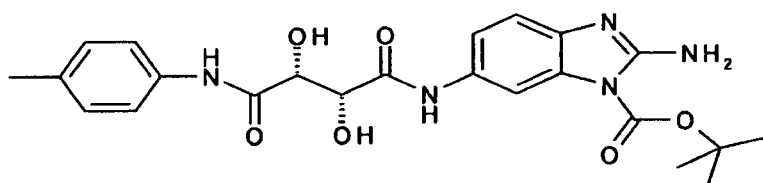
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid;

Verbindung mit Trifluoressigsäure



5 Verfahrensschritt 1:

(2R, 3R)-2-Amino-6-(2,3-dihydroxy-3-p-tolylcarbamoyl-propionylamino)-benzimidazole-1-carboxyamino tertiär-butylester



119 mg (2R,3R)-2,3-dihydroxy-N-p-tolyl-weinsäure (0,5 mmol) und 124 mg 2,5-

- 10 Diamino-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester (0,5 mmol) (2,5-Diamino-N-boc-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester wurde gemäß der Internationalen Anmeldung WO2002/042273 hergestellt) wurden in 5 mL von DMF gelöst. 74 mg HOAt (0,55 mmol), 180 mg PyBrop (0,55 mmol) und 193 mg DIPEA (1,5 mmol) wurden in einer Mischung von 1,5 mL DCM und 1,5 mL DMF gelöst und der
- 15 Reaktionsmischung zugefügt. Nach Rühren über Nacht wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit einem wässrigen Natriumhydrogencarbonat Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck wurden die Lösungsmittel entfernt. Es wurde die Titelverbindung als Öl erhalten.

- 20 LC/MS (Methode D) (M+H-tBu)⁺ 414

Verfahrensschritt 2:

(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid;
Verbindung mit Trifluoressigsäure

- Der Rückstand aus Verfahrensschritt 1 wurde in einer Mischung aus 2 mL DCM und 2
- 25 mL TFA gelöst. Nach Rühren bei RT für 2 h wurden die Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und mit HPLC gereinigt. Es wurden 90 mg (Ausbeute: 37%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

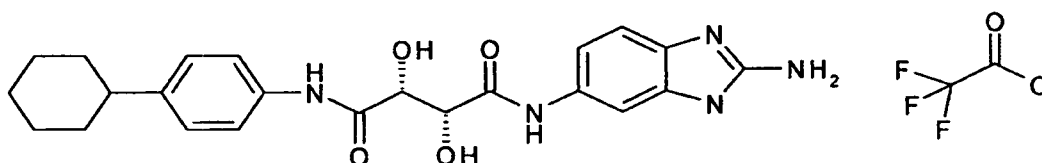
LC/MS (Methode A) 370,15 ($R_t = 1,0$ min, 100%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 4,47 (t, 2H), 6,00 (dd, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,39 (s br, 2H), 9,51 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

5

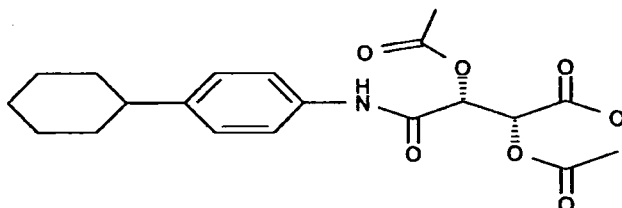
Beispiel 3:

(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-cyclohexyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-weinsäureamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure



10 Verfahrensschritt 1:

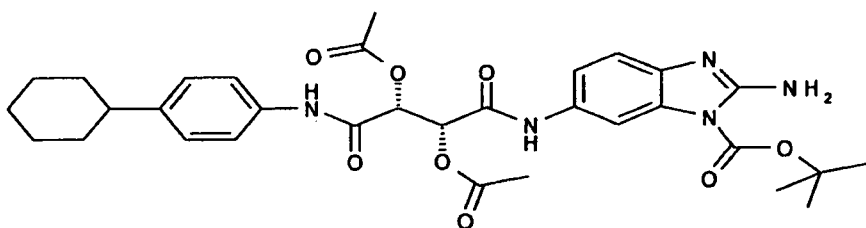
(2R, 3R)-2,3-Diacetoxy-N-(4-cyclohexyl-phenyl)-weinsäure



216 mg (+)-Diacetyl-L-weinsäureanhydrid (1 mmol) und 263 mg 4-Cyclohexyl-phenylamin (1,5 mmol) und 200 μL N-Methylmorpholin wurden in 5 mL DMF gelöst und für 3 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck wurden die Lösungsmittel entfernt. Es wurde 430 mg der Titelverbindung als Öl erhalten (Ausbeute etwa 100 %). LC/MS (Methode D) ($\text{M}+\text{H}^+$) 392

20 Verfahrensschritt 2:

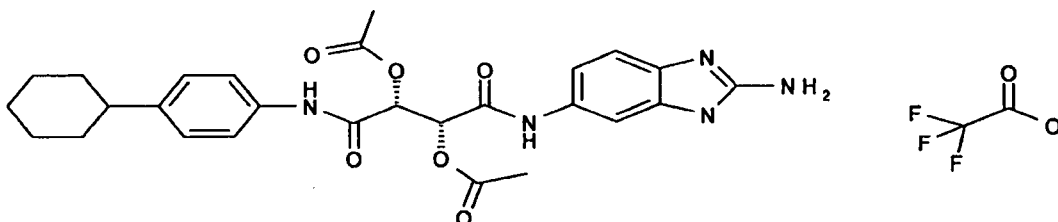
(2R, 3R)- 2-Amino-6-[2,3-diacetoxy-3-(4-cyclohexyl-phenylcarbamoyl)-propionylamino]-benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester



118 mg der Verbindung erhalten aus Verfahrensschritt 1 (0,3 mmol) und 110 μ L N-Methylmorpholin wurden in 2 mL DMF bei 0°C gelöst. 115 mg TDBTU (0,33 mmol) wurden zugefügt und es wurde für weitere 30 min gerührt. 82 mg 2,5-Diamino-
 5 benzimidazol-1-carbonsäure-tertiär-butylester (0,33 mmol) wurde zugefügt und das Gemisch wurde bei 0°C für 4 h gerührt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verminderten Druck wurden die Lösungsmittel entfernt. Es wurde die Titelverbindung
 10 als Öl erhalten. LC/MS (Methode D) (M+H)⁺ 622

Verfahrensschritt 3:

(2R, 3R)-Essigsäure-2-acetoxy-2-(2-amino-3H-benzimidazol-5-ylcarbamoyl)-1-(4-cyclohexyl- phenylcarbamoyl)-ethylester; Verbindung mit Trifluoressigsäure



15 Die Verbindung aus Verfahrensschritt 2 wurde in 3 mL DCM und 1,5 mL TFA gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Es wurde die Titelverbindung als Öl erhalten.

Verfahrensschritt 4:

(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-cyclohexyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-weinsäureamid; Verbindung mit Trifluoressigsäure

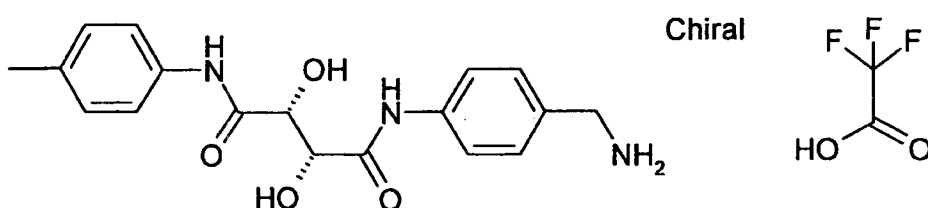
20 Das Öl aus Verfahrensschritt 3 wurde in 3 mL Methanol gelöst und mit 500 μ L 5 N NaOH über Nacht behandelt. Die Lösungsmittel wurden unter verminderten Druck abdestilliert und der Rückstand wurde in 2 mL TFA gelöst und eingedampft. Der Rückstand wurde über eine HPLC gereinigt und es wurde 7 mg der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. LC/MS (Methode A) 437,21 (R_t= 1,39 min, 100%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,16-1,42 (m, 5H), 1,68-1,83 (m, 5H), 4,49 (dd, 2H), 5,99 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,25 (d br, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,02 (s br, 1H), 8,36 (s br, 2H), 9,53 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

5 Beispiel 4:

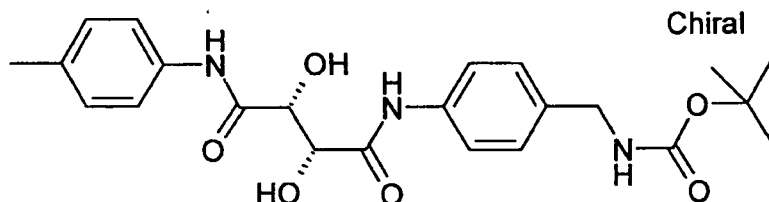
(2R,3R)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bersteinsäureamid;

Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

- 10 [4-((2R,3R)-2,3-Dihydroxy-3-p-tolyl-carbamoyl-propionylamino)-benzyl]-carbaminsäure tert-butyl ester



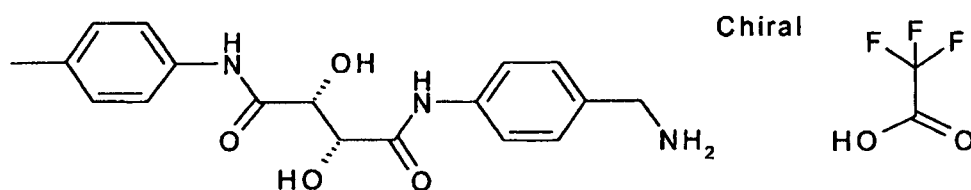
In Analogie zu Beispiel 1, Verfahrensschritt 1 wurden 33 mg (0,15 mmol) (4-Amino-

- 15 benzyl)-carbaminsäure tert-butyl ester und 36 mg (0,15 mmol) (2R,3R)-2,3-Dihydroxy-N-p-tolyl-bernsteinsäure in 1 ml DCM und 1 ml DMF gelöst und nacheinander mit 78 μl DIPEA (0,45 mmol), 22,5 mg HOAt (0,165 mmol) und 76,9 mg (0,165 mmol) PyBrop versetzt. Ohne weitere Aufarbeitung wurde der erhaltene Ansatz filtriert und mittels HPLC gereinigt. Die produkt-enhaltenden Fraktionen wurden lyophilisiert.

- 20 Verfahrensschritt 2:

(2R,3R)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bersteinsäureamid;

Verbindung mit Trifluoressigsäure



Das Verfahrensprodukt aus Schritt 1 wurde analog zu Beispiel 1; Verfahrensschritt 2, umgesetzt, danach wurde eingengt, mit Wasser versetzt und lyophilisiert.

Ausbeute: 15,5 mg (23 % über 2 Stufen).

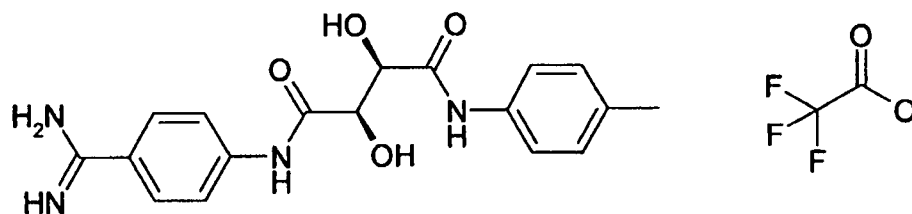
- 5 LC/MS (Methode A) M-NH₂= 327,36 (R_t= 0,88 min, 93%)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,25 (s, 3H), 3,98 (s br, 2H), 4,49 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,12 (s br, 3H), 9,51 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

- 10 Beispiel 5:

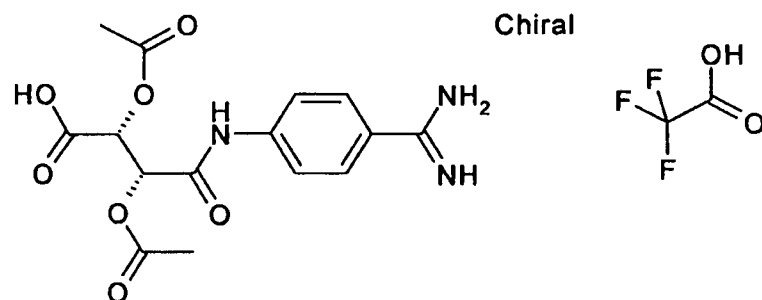
(2R,3R)-N-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bernsteinsäureamid;

Verbindung mit Trifluoressigsäure



Verfahrensschritt 1:

- 15 (2R,3R)-2,3-Diacetoxy-N-(4-carbamimidoyl-phenyl)-bersteinsäure; Verbindung mit Trifluoressigsäure



500 mg (2,39 mmol) 4-Amino-benzamidin dihydrochlorid und 519 mg (2,40 mmol)

Essigsäure-(3R,4R)-4-acetoxy-2,5-dioxo-tetrahydro-furan-3-yl-ester wurden in 2 ml

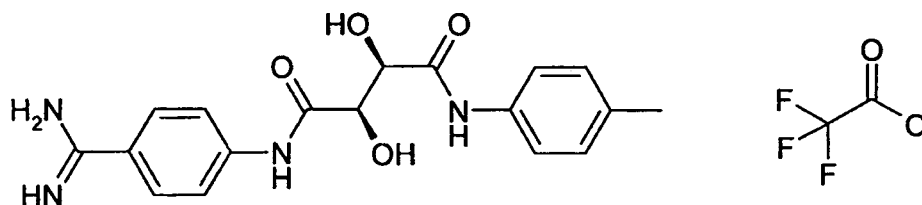
- 20 Pyridin und 2 ml DMF gelöst und mit 25 mg 4-DMAP versetzt. Danach wird für 1 h bei

100 °C erhitzt. Man filtrierte und reinigte mit HPLC. Die produkt-enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 130 mg (12 %).

Verfahrensschritt 2:

- 5 (2R,3R)-N-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bernsteinsäureamid;
Verbindung mit Trifluoressigsäure



- 52 mg (0,11 mmol) des in Verfahrensschritt 1 erhaltenen Derivates wurden in 1 ml DMF gelöst und anschließend mit 15 mg (0,13 mmol) Toluidin, 62 mg (0,13 mmol) PyBrop, 18 mg (0,13 mmol) HOAt und 65 µl (0,58 mmol) NMM versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurden 2 ml MeOH und 90 mg Natriummethylat zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde filtriert und mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (36 % über 2 Stufen).

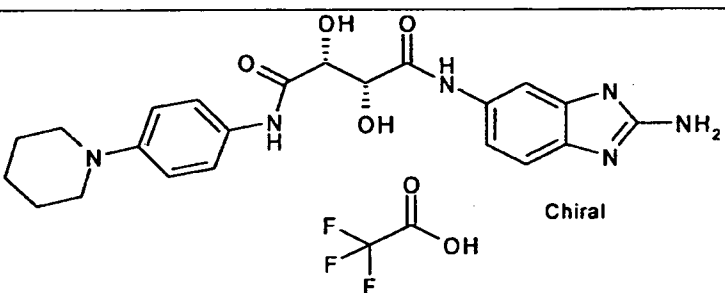
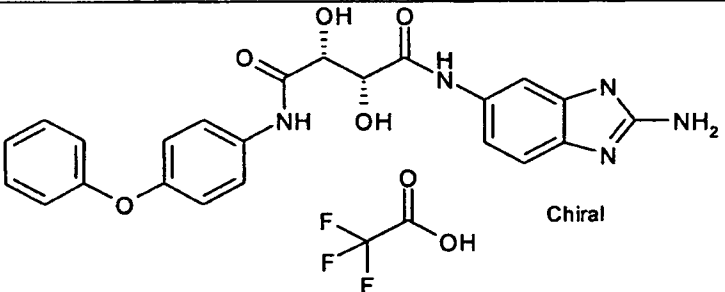
LC/MS (Methode A) 357,43 (R_t = 0,88 min, 100%)

- 15 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,86 (s br, 2H), 9,20 (s br, 2H), 9,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

- Die Verbindungen in der nachfolgenden Tabelle 1 wurden in analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen hergestellt.

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	Struktur	Masse aus LC- MS	R _t aus LC- MS	LC-MS Methode
6		374,19	0,88	A
7		390,16	1,02	A
8	Chiral	356,17	0,84	A
9		401,18	0,99	A
10	Chiral	398,17	1,2	A

Beispiel Nr.	Struktur	Masse aus LC- MS	R _t aus LC- MS	LC-MS Methode
11	 Chiral	439,24	0,65	A
12	 Chiral	448,14	1,28	A

Pharmakologische Beispiele

Faktor IXa Bestimmungsmethode

Die hergestellten Substanzen aus den Beispielen wurden mit dem Substrat PEFA

- 5 3107 (Firma Pentapharm/Loxo; über S. Black GmbH, Baumstrasse 41, 47198
Duisburg, Deutschland; Pr. Nr. 095-20) und Faktor IXa (Firma Calbiochem, Merck
KGaA vertreibt Calbiochem in Deutschland, Life Science & Analytics, 64293
Darmstadt; Pr. Nr. 233290) auf Inhibition der enzymatischen Aktivität von FIXa geprüft.
Dabei wurden zu 2 µl 10 mM Dimethylsulfoxid-Lösung der jeweiligen Testsubstanz, 28
10 µL Testpuffer (50 mM α,α,α-Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (TRIS), 100 mM NaCl, 5
mM CaCl₂, 0,1 % Rinderserumalbumin, pH 7,4) und 10 µL Faktor IXa (277 nM
Endkonzentration im Testansatz) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur in
einer 96 half-well Mikrotiterplatte inkubiert. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe
von 10 µL Substrat (1 mM Stocklösung in Wasser) gestartet. Der Zeitverlauf der
15 Reaktion wurde bei 405 nm in einem Mikrotiterplattenreader (SpectraMax plus 384;
Firma Molecular Devices) über 15 Minuten verfolgt.

Die IC₅₀ wurde aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer

Verdünnungsreihe der Testsubstanz mit Hilfe der Software Grafit 4 (Erithacus

Software, UK) berechnet. Die Inhibitions-konstanten (K_i) wurden gemäß der Cheng Prusoff Gleichung $K_i = IC_{50}/(1+(S/K_m))$ berechnet, wobei S = Konzentration des Testsubstrats im Test und K_m = Michaelis-Menten Konstante bedeutet.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

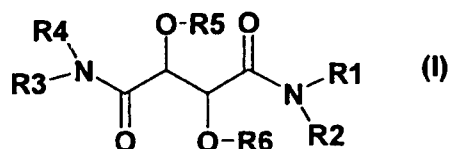
5

Tabelle 2:

Verbindung aus Beispiel	Fakto IXa- Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]	Verbindung aus Beispiel	Fakto IXa- Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]
1	0,22	12	0,37
5	0,17		

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für 1) $-(C_6-C_{14})\text{-Aryl-Z}$, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

2) $-(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl-Z}$, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

3) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, worin Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet und worin Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist, steht,

R2 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten,

R3 für 1) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

2) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het}$, worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,

3) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-Q-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin die beiden Aryle jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,

4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-Q-}(C_3-C_{12})\text{-Cycloalkyl}$, worin Aryl und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,

- 5) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl-Q-Het}$, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
- 6) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het-Q-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl und Het jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, oder
- 7) $-(C_0-C_4)\text{-Alkylen-Het-Q-Het}$, worin die beiden Het-Reste jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht,
- 10 Q für kovalente Bindung, $-(C_1-C_4)\text{-Alkylen}$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}((C_1-C_4)\text{-Alkyl})-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ oder $-\text{S}-$ steht,
- T für
- 1) Halogen,
 - 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$, $-\text{N-C(O)-OH}$ oder $-\text{N-C(O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$ substituiert sind,
 - 15 3) $-(C_1-C_3)\text{-Fluoralkyl}$,
 - 4) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$,
 - 5) $-\text{OH}$,
 - 6) $-\text{O-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 - 20 7) $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-Fluoralkyl}$,
 - 8) $-\text{NO}_2$,
 - 9) $-\text{CN}$,
 - 10) $-\text{N(R}_{10}\text{)(R}_{11})$, worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, Halogen oder
 - 25 $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ bedeuten,
 - 11) $-\text{C(O)-NH-R}_{10}$,
 - 12) $-\text{NH-C(O)-R}_{10}$,
 - 13) $-\text{NH-SO}_2\text{-R}_{10}$,
 - 14) $-\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-Alkyl}$,
 - 30 15) $-\text{SO}_2\text{-NH-R}_{10}$,

- 16) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,
17) $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder
18) $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$, steht,

R5 und R6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
5 Wasserstoffatom, $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R}_{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-R}_{12}$ oder
 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ stehen, wobei

R12 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$ oder Het bedeutet.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

10 R1 für 1) $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl-Z}$, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe

Phenyl und Naphthyl, und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
dreifach durch T substituiert ist und Z Amino, Aminomethylen, Amidino,
Guanidino, Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Pyridiny oder
Aminopyridiny bedeutet, oder

15 2) ein vier- bis fünfzehngliedrigen Het-Z, wobei Het ausgewählt ist
aus der Gruppe Acridiny, Azepiny, Azetidiny, Benzimidazoliny,

Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl,
Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl,

Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carboliny,

20 beta-Carboliny, Chinazoliny, Chinoliny, Chinoliziny, 4H-Chinoliziny,

Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-
hydrochinoliny, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-

tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanyl, Dioxolenyl, 2H, 6H-
1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny,

25 Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl,

Isobenzofuranyl, Isochinoliny, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny,

Isoindolyl, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl,

Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,

Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-

30 Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl,

Oxazolidiny, Oxothiolanyl, Phenanthridiny, Phenanthrenyl,

Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl,
 Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purinyl,
 Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl,
 Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl,
 5 Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl,
 Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl,
 Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-
 Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl,
 Thiazinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl,
 10 Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl,
 Thiomorpholinyl, Thiopyranyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl,
 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthenyl und worin Het
 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist und
 worin Z wie oben definiert ist, steht,

15 R2 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

R3 für 1) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist
 und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert ist,
 2) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin die beiden
 20 Aryle jeweils unabhängig voneinander wie oben definiert sind und jeweils
 unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 durch T substituiert sind,
 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, worin Aryl
 wie oben definiert ist und Cycloalkyl jeweils unabhängig voneinander
 25 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind,
 oder
 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl-Q-Het, worin Aryl und Het wie
 oben definiert sind und jeweils unabhängig voneinander unsubstituiert
 oder ein-, zwei- oder dreifach durch T substituiert sind, steht
 30 Q für kovalente Bindung, -(C₁-C₄)-Alkylen, -NH-, -N((C₁-C₄)-Alkyl)- oder -O-
 steht,

- T für
- 1) Halogen,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, $-N-C(O)-OH$ oder $-N-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
 - 3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 - 4) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
 - 5) $-OH$,
 - 6) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 7) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 - 8) $-NO_2$,
 - 9) $-CN$,
 - 10) $-N(R_{10}) (R_{11})$, worin R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander Wasserstoffatom, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
 - 11) $-C(O)-NH-R_{10}$,
 - 12) $-NH-C(O)-R_{10}$,
 - 13) $-NH-SO_2-R_{10}$,
 - 14) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 15) $-SO_2-NH-R_{10}$,
 - 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 - 17) $-S-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 - 18) $-S-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, steht,

R_5 und R_6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoffatom, $-C(O)-R_{12}$, $-C(O)-O-R_{12}$, $-C(O)-NH-R_{12}$ oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen, wobei

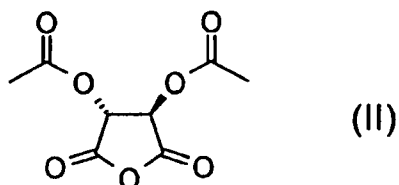
R_{12} $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het bedeutet, und worin Aryl und Het wie oben definiert sind.

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei
R1 für Carbamimidoyl-phenyl, Aminomethylphenyl oder Het-Z steht, wobei Het
ausgewählt ist aus der Gruppe Benzimidazolyl und Isochinolinyll, und
worin Z für Amino oder Amidino steht,
- 5 R2 und R4 jeweils für Wasserstoffatom stehen,
R3 für 1) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch
T substituiert ist,
2) -Phenyl-Q-Phenyl, worin die beiden Phenylreste jeweils
unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T
10 substituiert sind,
3) Phenyl-Q-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, worin Phenyl und Cycloalkyl jeweils
unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T
substituiert sind, oder
4) Phenyl-Q-Het-2, worin Het-2 ausgewählt ist aus der Gruppe
15 Chinolinyll, Chinoxalinyll, Furanyl, Indolyl, Isochinolinyll, Isothiazolyl,
Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Piperidinyll, Pyrazolyl, Pyridazinyll, Pyrimidinyll,
Pyridyl, Pyrimidinyll, Pyrrolyll, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienyl,
Thienopyrrol oder Thienothiophenyl, und worin Phenyl und Het-2 jeweils
unabhängig voneinander unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch T
20 substituiert sind, steht,
Q für kovalente Bindung, -CH₂-, -N(CH₃)- oder -O- steht,
T für 1) F, Cl oder Br,
2) -(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein- oder zweifach durch -CF₃ oder -N-C(O)-CH₃
25 substituiert sind,
3) -CF₃,
4) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,
5) -O-CF₃,
6) -NO₂,
30 7) -N(R₁₀)(R₁₁), worin R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander
Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten, oder

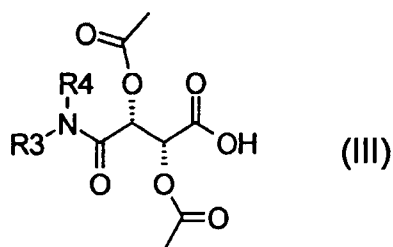
8) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, steht, und

R5 und R6 jeweils Wasserstoffatom bedeuten.

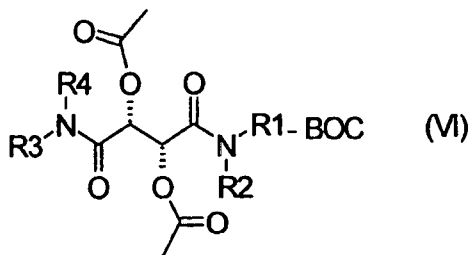
4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung
(2R, 3R)-N-(1-Amino-isochinolin-6-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-cyclohexyl-phenyl)-2,3-
dihydroxy-weinsäureamid,
(2R,3R)-N-(4-Aminomethyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bersteinsäure-amid,
(2R,3R)-N-(4-Carbamimidoyl-phenyl)-2,3-dihydroxy-N'-p-tolyl-bernsteinsäure-
amid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-fluorphenyl)-2,3-dihydroxy-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-N'-(4-chlorphenyl)-2,3-dihydroxy-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-phenyl-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-nitro-phenyl-
weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-isopropyl-
phenyl-weinsäureamid,
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-piperidin-1-yl-
phenyl)-weinsäureamid oder
(2R, 3R)-N-(2-Amino-3H-benzimidazol-5-yl)-2,3-dihydroxy-N'-(4-phenoxy-
phenyl)-weinsäureamid ist.
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) eine Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung $\text{NH}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ zu einer Verbindung der Formel III umsetzt,

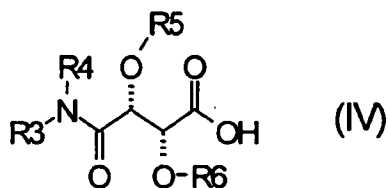


wobei die Reste R_3 und R_4 wie in Formel I definiert sind und die Verbindung der Formel III mit einer Verbindung $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt,

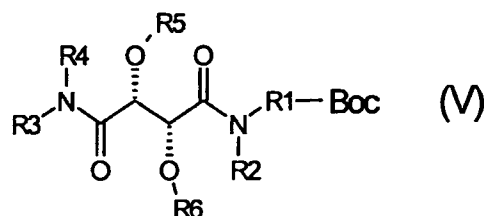


wobei die Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie in Formel I definiert sind und Boc für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl steht, und anschließend zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel IV



wobei die Reste R_3 , R_4 , R_5 und R_6 wie in Formel I definiert sind, mit einer Verbindung $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ zu einer Verbindung der Formel V umsetzt,



wobei die Reste R1, R2, R3, R4, R5 und R6 wie in Formel I definiert sind und Boc für die Schutzgruppe Butoxycarbonyl steht, und anschließend zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

- c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder
- d) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt.

6. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
7. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenkoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007612

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C235/24 C07C257/18 C07D217/22 C07D235/30 A61K31/165
A61K31/4184 A61K31/472 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 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, BEILSTEIN Data, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 308 364 A (SCHERING AG [DE]) 22 March 1989 (1989-03-22) page 3, columns 1-10; example 11a)b)	1-3
Y	DE 101 04 598 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 8 August 2002 (2002-08-08) the whole document	1-8
Y	WO 94/22885 A (UNIV KINGSTON [CA]) 13 October 1994 (1994-10-13) the whole document	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

30 November 2007

Date of mailing of the international search report

11/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Götz, Gerhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/007612

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0308364	A	22-03-1989	AU 2225188 A	13-04-1989
			CA 1333911 C	10-01-1995
			DE 3731542 A1	30-03-1989
			DK 514788 A	18-03-1989
			ES 2059557 T3	16-11-1994
			FI 884271 A	18-03-1989
			IE 62460 B1	08-02-1995
			JP 1096160 A	14-04-1989
			JP 2569144 B2	08-01-1997
			NO 884127 A	20-03-1989
			PT 88537 A	01-10-1988
			US 5073362 A	17-12-1991
			ZA 8806939 A	28-06-1989
DE 10104598	A1	08-08-2002	NONE	
WO 9422885	A	13-10-1994	CA 2159649 A1	13-10-1994
			EP 0691976 A1	17-01-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007612

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C235/24 C07C257/18 C07D217/22 C07D235/30 A61K31/165
A61K31/4184 A61K31/472 A61P7/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C 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, BEILSTEIN Data, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 308 364 A (SCHERING AG [DE]) 22. März 1989 (1989-03-22) Seite 3, Spalten 1-10; Beispiel 11a)b)	1-3
Y	DE 101 04 598 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]) 8. August 2002 (2002-08-08) das ganze Dokument	1-8
Y	WO 94/22885 A (UNIV KINGSTON [CA]) 13. Oktober 1994 (1994-10-13) das ganze Dokument	1-8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. November 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/12/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Götz, Gerhard

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/007612

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0308364	A	22-03-1989	AU	2225188 A	13-04-1989
			CA	1333911 C	10-01-1995
			DE	3731542 A1	30-03-1989
			DK	514788 A	18-03-1989
			ES	2059557 T3	16-11-1994
			FI	884271 A	18-03-1989
			IE	62460 B1	08-02-1995
			JP	1096160 A	14-04-1989
			JP	2569144 B2	08-01-1997
			NO	884127 A	20-03-1989
			PT	88537 A	01-10-1988
			US	5073362 A	17-12-1991
			ZA	8806939 A	28-06-1989
DE 10104598	A1	08-08-2002	KEINE		
WO 9422885	A	13-10-1994	CA	2159649 A1	13-10-1994
			EP	0691976 A1	17-01-1996

DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN IXA

La invención se refiere a compuestos nuevos de la fórmula I que tienen
5 actividad antitrombótica, que en particular inhiben el factor de coagulación de la sangre IXa, a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

La coagulación de la sangre es un procedimiento de control del flujo sanguíneo esencial para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de la coagulación y la posterior disolución del coágulo después de que tenga lugar la cicatrización de una
10 herida comienza después del daño vascular y se puede dividir en cuatro fases:

1. La fase de vasoconstricción o vasocontracción: Por medio de ésta, se disminuye la pérdida de sangre en el área dañada.

2. La siguiente fase es la de la activación plaquetaria por trombina. Las plaquetas se unen al sitio de daño de la pared del vaso y forman una agregación
15 plaquetaria. La proteína fibrinógeno es responsable aquí del entrecruzamiento de las plaquetas mediante receptores de superficie apropiados. Las plaquetas también se unen al colágeno expuesto de la matriz extracelular de la pared del vaso dañado y son activadas por este medio. Después de la activación de las plaquetas, se segrega una serie de sustancias mensajeras, que inducen la activación de otras plaquetas. A la
20 vez, un lípido de membrana, la fosfatidilserina, se transporta desde el interior de la membrana de las plaquetas hacia el exterior, en donde se pueden acumular complejos de factores de coagulación. Las plaquetas aceleran la coagulación de la sangre mediante este mecanismo.

3. La formación de estos complejos de coagulación conduce a la formación
25 masiva de trombina, que convierte el fibrinógeno soluble a fibrina por escisión de dos péptidos pequeños. Los monómeros de fibrina forman espontáneamente cadenas en forma de hilo, a partir de las cuales, después del entrecruzamiento por el factor de coagulación XIII, se forma una red estable de proteínas. El agregado de plaquetas inicialmente incluso más suelto es estabilizado por esta red de fibrina; los agregados
30 de plaquetas y la red de fibrina son los dos componentes esenciales de un trombo.

4. Después de la cicatrización de una herida, el trombo se disuelve por la acción de la enzima clave del sistema de fibrinólisis endógeno, la plasmina.

Dos rutas alternativas pueden conducir a la formación de un coágulo de fibrina, la ruta intrínseca y la ruta extrínseca. Estas rutas son iniciadas por mecanismos
35 diferentes, pero en la fase posterior convergen para dar un tramo común final de la

ruta de la cascada de coagulación. En este tramo final de coagulación, se activa el factor de coagulación X. El factor X activado es responsable de la formación de la protrombina precursora inactiva que circula en la sangre. La formación de un trombo sobre el fondo de una anormalidad de la pared de los vasos sin una herida es el resultado de la ruta intrínseca. La formación del coágulo de fibrina como una respuesta al daño tisular o a una lesión es el resultado de la ruta extrínseca. Ambas rutas contienen un número relativamente grande de proteínas, que se conocen como factores de coagulación.

La ruta intrínseca necesita los factores de coagulación V, VIII, IX, X, XI y XII y también precalicreína, cininógeno de alto peso molecular, iones calcio y fosfolípidos de las plaquetas.

La ruta intrínseca se inicia cuando la precalicreína, cininógeno de alto peso molecular factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente. Este instante se designa como la fase de contacto. La exposición al colágeno de la pared de los vasos es el estímulo principal de la fase de contacto. El resultado de los procesos de la fase de contacto es la conversión de precalicreína en calicreína, que sucesivamente activa el factor XII. El factor XIIa hidroliza más precalicreína a calicreína, así que la activación es el resultado. Con el aumento de la activación del factor XII, tiene lugar la activación del factor XI, lo que conduce a una liberación de bradisinina, un vasodilatador. Como consecuencia, ocurre la finalización de la fase inicial de vasoconstricción. La bradisinina se forma a partir del cininógeno de alto peso molecular. En presencia de iones Ca^{2+} , el factor XIa activa el factor IX. El factor IX es una proenzima, que contiene residuos de ácido γ -carboxiglutámico (GLA, por sus siglas en inglés) dependientes de vitamina K. La actividad de la serina proteasa llega a ser evidente después de la unión de los iones Ca^{2+} a estos residuos GLA. Varias serina proteasas de la cascada de coagulación de la sangre (factores II, VII, IX y X) contienen tales residuos GLA dependientes de vitamina K. El factor IXa escinde el factor X y conduce a la activación al factor Xa. El prerrequisito para la formación del factor IXa es la formación de un complejo tenasa a partir de iones Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X sobre la superficie de las plaquetas activadas. Una de las reacciones de las plaquetas activadas es la presentación de fosfatidilserina y fosfatidilinositol a lo largo de las superficies. La exposición de estos fosfolípidos primero hace posible la formación del complejo de tenasa. En este proceso, el factor VIII tiene la función de un receptor para los factores IXa y X. El factor VIII es por lo tanto un cofactor en la cascada de coagulación. La activación del factor VIII con formación del factor VIIIa, el

receptor real, solamente necesita una cantidad mínima de trombina. Con el aumento en la concentración de trombina, finalmente el factor VIIIa se escinde adicionalmente por la trombina y se inactiva. Esta actividad dual de la trombina con respecto al factor VIII conduce a una autorestricción de la formación del complejo de tenasa y así a una limitación de la coagulación de la sangre.

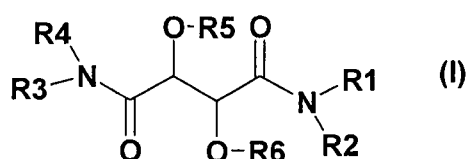
La ruta extrínseca requiere un factor de tejido (TF) y factores de coagulación V, VII, VIII, IX y X. En el caso de una lesión en un vaso, el factor de tejido (TF) se acumula con el factor de coagulación VII y este último se activa. El complejo de TF y el factor de coagulación VII tienen dos sustratos, los factores de coagulación X y IX.

El factor de coagulación IX se puede activar mediante la ruta intrínseca y la ruta extrínseca. La activación del factor IXa es por lo tanto un punto central de la intersección entre las dos rutas de activación de la coagulación.

El factor IXa tiene una función importante en la coagulación de la sangre. Los defectos en el factor IXa conducen a hemofilia B, mientras que concentraciones incrementadas del factor IXa en la sangre conducen a un aumento significativo del riesgo de formación de trombosis (Weltermann A, et al., J Thromb Haemost. 2003; 1: 28-32). La regulación de la actividad del factor IXa puede reducir la formación de trombos en modelos animales (Feuerstein GZ, et al., Thromb Haemost. 1999; 82: 1443-1445).

Los compuestos de la fórmula I según la invención son adecuados para administración profiláctica y terapéutica a seres humanos que padecen enfermedades que están acompañadas por trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Se pueden emplear para prevención secundaria y son adecuados para la terapia aguda y a largo plazo.

La invención, por tanto, se refiere a un compuesto de la fórmula I



y/o a todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o a las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en que

R1 es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico, donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

- 2) -cicloalquil (C_3-C_{12})-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde el cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
- 3) un Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde Het no está sustituido o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido con T,
- R2 y R4 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo (C_1-C_4),
- R3 es 1) -alquilen (C_0-C_4)-arilo (C_6-C_{14}), donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
- 2) -alquilen (C_0-C_4)-Het, donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
- 3) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-Q-arilo (C_6-C_{14}), donde los dos arilos, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 4) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-Q-cicloalquilo (C_3-C_{12}), donde arilo y cicloalquilo, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 5) -alquilen (C_0-C_4)-aril (C_6-C_{14})-Q-Het, donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 6) -alquilen (C_0-C_4)-Het-Q-arilo (C_6-C_{14}), donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T, o
- 7) -alquilen (C_0-C_4)-Het-Q-Het, donde los dos radicales Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- Q es un enlace covalente, -alquilen (C_1-C_4), -NH-, -N(alquilo (C_1-C_4))- , -O-, -SO₂- o -S-,
- T es 1) halógeno,
- 2) -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C_1-C_3), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C_1-C_4),

- 3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 4) -cicloalquilo (C₃-C₈),
 5) -OH,
 6) -O-alquilo (C₁-C₄),
 5 7) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 8) -NO₂,
 9) -CN,
 10) -N(R₁₀)(R₁₁), donde R₁₀ y R₁₁, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, -cicloalquilo (C₃-C₈), halógeno o alquilo (C₁-C₆),
 10 11) -C(O)-NH-R₁₀,
 12) -NH-C(O)-R₁₀,
 13) -NH-SO₂-R₁₀,
 14) -SO₂-alquilo (C₁-C₄),
 15 15) -SO₂-NH-R₁₀,
 16) -SO₂-fluoroalquilo (C₁-C₃),
 17) -S-alquilo (C₁-C₄) o
 18) -S-fluoroalquilo (C₁-C₃),

R₅ y R₆ son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, -C(O)-R₁₂, -C(O)-O-R₁₂, -C(O)-NH-R₁₂ o -alquilo (C₁-C₄), donde

R₁₂ es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -arilo (C₆-C₁₄) o Het.

La invención, además, se refiere a un compuesto de la fórmula I y/o a todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o a las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

- R₁ es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, y donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T, y Z es amino, aminometileno, amidino, guanidino, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo o aminopiridinilo, o
 30 2) Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Het se selecciona del grupo que consiste en acridínilo, azepínilo, azetidínilo, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo,

- benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, beta-carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizínilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, dioxolenilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazínilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidínilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidínilo, 2-isoxazolinilo, morfolínilo, naftiridínilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, oxotiolanilo, fenantridínilo, fenantrenilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidínilo, pteridínilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidínilo, pirrolidínilo, pirrolínilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridínilo, 6H-1,2,5-tiadazínilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazínilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridínilo, tienopirrolilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolínilo, tiopiranilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo y donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T y donde Z es tal como se definió anteriormente,
- R2 y R4 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),
- 30 R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo es tal como se definió anteriormente y no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
- 2) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilo, en cada caso independientemente uno del otro, son tal como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 35

- 3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde el arilo es tal como se definió anteriormente y el cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T, o
- 4) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het son como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 5 Q es un enlace covalente, -alquilen (C₁-C₄), -NH-, -N(alquilo (C₁-C₄))- o -O-,
- T es 1) halógeno,
- 10 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C₁-C₃), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C₁-C₄),
- 3) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 4) -cicloalquilo (C₃-C₆),
- 15 5) -OH,
- 6) -O-alquilo (C₁-C₄),
- 7) -O-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 8) -NO₂,
- 9) -CN,
- 20 10) -N(R₁₀)(R₁₁), donde R₁₀ y R₁₁, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, -cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
- 11) -C(O)-NH-R₁₀,
- 12) -NH-C(O)-R₁₀,
- 25 13) -NH-SO₂-R₁₀,
- 14) -SO₂-alquilo (C₁-C₄),
- 15) -SO₂-NH-R₁₀,
- 16) -SO₂-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 17) -S-alquilo (C₁-C₄) o
- 30 18) -S-fluoroalquilo (C₁-C₃),

- R5 y R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, -C(O)-R12, -C(O)-O-R12, -C(O)-NH-R12 o -alquilo (C₁-C₄), donde
- R12 es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -arilo (C₆-C₁₄) o Het, y donde
- 5 arilo y Het son como se definió anteriormente.
- La invención se refiere, además, a un compuesto de la fórmula I y/o a todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o a mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o a una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que
- 10 R1 es carbamimidoilfenilo (benzamidino), aminometilfenilo o Het-Z, donde Het se selecciona del grupo que consiste en bencimidazolilo e isoquinolinilo, y donde Z es amino o amidino,
- R2 y R4 en cada caso son un átomo de hidrógeno,
- R3 es 1) fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con
- 15 T,
- 2) -fenil-Q-fenilo, donde los dos radicales fenilo, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T,
- 3) fenil-Q-cicloalquilo (C₃-C₆), donde el fenilo y el cicloalquilo en cada
- 20 caso, independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T, o
- 4) fenil-Q-Het-2, donde Het-2 se selecciona del grupo que consiste en quinolinilo, quinoxalinilo, furanilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tienopirrolilo o
- 25 tienotiofenilo y donde fenilo y Het-2, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T,
- Q es un enlace covalente, -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,
- T es 1) F, Cl o Br,
- 30 2) -alquilo (C₁-C₄), donde el alquilo no está sustituido o está mono- o disustituido con -CF₃ o -N-C(O)-CH₃,
- 3) -CF₃,
- 4) -O-alquilo-(C₁-C₄),
- 5) -O-CF₃,

- 6) $-\text{NO}_2$,
 - 7) $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$, donde R_{10} y R_{11} , independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno o -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o
 - 8) $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$,
- 5 R_5 y R_6 en cada caso son un átomo de hidrógeno.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I del grupo que consiste en

- (2R, 3R)-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolil-tartaramida,
 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida,
 10 (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-ciclohexilfenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
 (2R,3R)-N-(4-aminometilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida;
 (2R,3R)-N-(4-carbamimidoilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida,
 (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
 15 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-clorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-feniltartaramida,
 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-nitrofenil)-tartaramida,
 (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-isopropilfenil)-tartaramida,
 20 (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-piperidin-1-il-fenil)tartaramida o
 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-fenoxifenil)-tartaramida.

- El término "alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_4$)" o "alquilo-($\text{C}_1\text{-C}_6$)" se entiende que significa radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es cadena lineal o ramificada y
 25 contiene 1 a 4 ó 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano o neohexilo.

- Se entiende que el término "alquilenos ($\text{C}_0\text{-C}_4$)" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbonos es lineal o ramificada y contiene de 1 a 4
 30 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario. "Alquilenos C_0 " es un enlace covalente. El término "alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_4$)" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena de carbono es cadena lineal o ramificada y contiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno (-

CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), isopropileno, isobutileno, butileno o terc-butileno.

El término "-cicloalquilo (C₃-C₁₂)" significa anillos de 3 a 12 átomos de carbono tales como compuestos que derivan de monociclos que tienen 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, 5 cicloheptano o ciclooctano, que derivan de los biciclos biciclo[4.2.0]octano, octahidroindeno, decahidronaftaleno, decahidroazuleno, decahidrobenzociclohepteno o dodecahidroheptaleno o de los ciclos con puente tales como espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano o 10 biciclo[2.2.2]octano.

El término "cicloalquilo (C₃-C₆)" o "cicloalquilo (C₃-C₈)" significa radicales que derivan de monociclos que tienen 3 a 6 ó 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano o ciclo-octano.

El término "arilo (C₆-C₁₄)" se entiende que significa radicales hidrocarbonados 15 aromáticos que tienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son radicales -arilo (C₆-C₁₄), por ejemplo, fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo, son radicales arilo preferidos.

La expresión "Het de cuatro a quince miembros" o "Het" se entiende que significa sistemas de anillos que tienen 4 a 15 átomos de carbono que se presentan en 20 sistemas de uno, dos o tres anillos unidos unos a otros y en donde uno, dos, tres o cuatro heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno o azufre pueden reemplazar a los respectivos átomos de carbono. Ejemplos de estos sistemas de anillo son los radicales acridinilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, 25 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, beta-carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, dioxolenilo, 30 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo,

1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrenilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, 5 piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazinilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridinilo, tienopirrolilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, 10 tiopiranilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo.

El término "-fluoroalquilo (C₁-C₃)" se entiende que significa un radical alquilo parcial o completamente fluorado que deriva, por ejemplo, de los siguientes radicales
 -CF₃, CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃,
 15 -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃,
 -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂,
 -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F,
 -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃,
 -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂,
 20 -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F,
 -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃,
 -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F.

El término "halógeno" se entiende que significa flúor, cloro, bromo o yodo; se prefiere flúor, cloro o bromo, en particular cloro o bromo.

25 La expresión "un grupo que contiene nitrógeno básico" se entiende que significa radicales en los que el ácido conjugado de este grupo tiene un pKa de aproximadamente 5 a 15. Ejemplos de este grupo que contiene nitrógeno básico son amino, aminometileno, amidino (carbamimidoílo), guanidino, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo o aminopiridinilo.

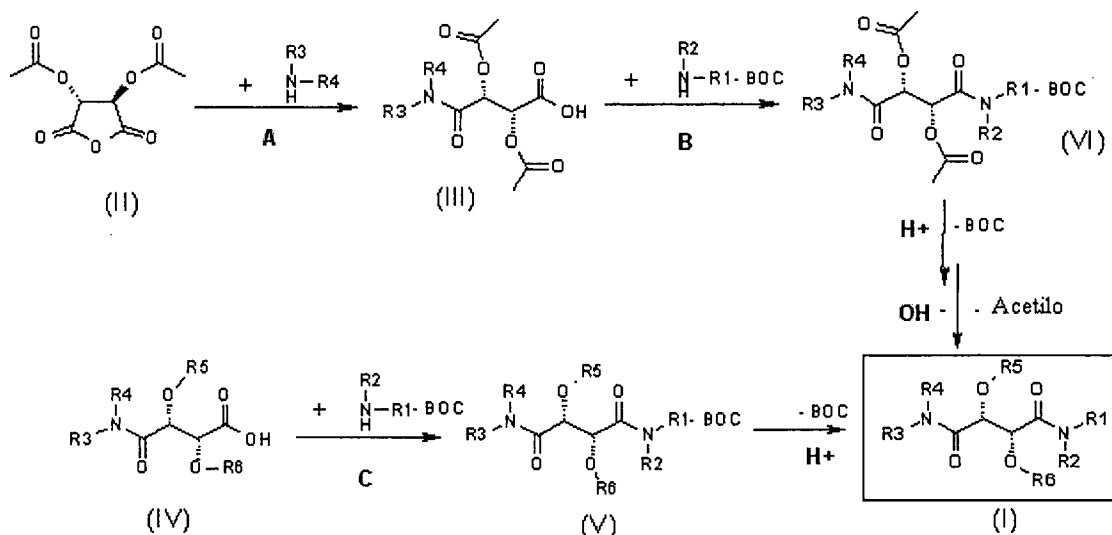
30 Los grupos funcionales en los intermedios utilizados, por ejemplo los grupos amino o carboxilo, pueden estar enmascarados por grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados para las funciones amino son, por ejemplo, el grupo t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o ftalolilo y el grupo protector tritilo o tosilo. Grupos protectores adecuados para la función carboxilo son, por ejemplo, ésteres de alquilo,

arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante técnicas que son muy conocidas o se describen en la presente memoria (véase Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2ª ed., Wiley-Interscience, o Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme). La expresión "grupo protector" también puede incluir grupos protectores unidos a polímeros. Dichos compuestos enmascarados de acuerdo con la fórmula (I), donde, por ejemplo, los grupos funcionales de los radicales U, V, X o W pueden opcionalmente estar también enmascarados, aunque opcionalmente por sí mismos no son farmacológicamente activos, se convierten opcionalmente después de la administración a mamíferos por metabolización en los compuestos farmacológicamente activos según la invención.

Los compuestos según la invención se pueden preparar por procedimientos bien conocidos o procedimientos que se describen en la presente memoria.

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, que comprende preparar el compuesto de la fórmula I según el Esquema 1.

Esquema 1:



20

Los radicales R1, R2, R3 y R4 utilizados en el Esquema 1 tienen el mismo significado que aquellos en el compuesto de la fórmula I; BOC es el grupo protector butoxicarbonilo.

En una etapa A del procedimiento, se disuelve anhídrido diacetil-L-tartárico (compuesto de la fórmula II) en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF),

25

tetrahidrofurano (THF), N-metilpirrolidinona (NMP), dioxano o diclorometano y se hace reaccionar con una amina adecuada de la fórmula $NH(R_3)-R_4$ para dar la correspondiente amida (III). Para esto, se añade una base adecuada tal como N-metilmorfolina o, alternativamente, otra base de amina tal como base de Hünig, trietilamina (NEt_3) ó 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP). En la etapa B siguiente, la monoamida III se disuelve en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), NMP, dioxano o diclorometano y se acopla con una amina adecuada de la fórmula $NH(R_1-BOC)-R_2$ para dar la correspondiente diamida (VI). Para esto, como se describió anteriormente, se utiliza un reactivo de acoplamiento habitual tal como TOTU, PyBrop, PyBop, HATU o EDC y una base adecuada tal como bases de amina como base de Hünig, NEt_3 ó DMAP.

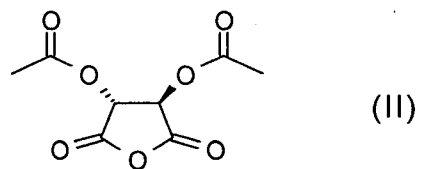
Después de la eliminación de los grupos protectores tales como el grupo protector Boc en $N(R_1)-R_2$ usando métodos convencionales, tal como utilizando $TFA-CH_2Cl_2$ y eliminación de los grupos acetilo por hidrólisis básica, por ejemplo usando NaOH a temperatura ambiente (RT), se obtienen los compuestos diana (I). (Para métodos alternativos para la eliminación del grupo protector, véase, por ejemplo, Kocienski, P.J., *Protecting groups*, Thieme Verlag 1994, pp. 1-16). Esta ruta produce los compuestos del tipo I donde $R_6=H$. Compuestos donde R_6 no es igual a H pueden en principio prepararse a partir de éstos según procedimientos convencionales conocidos (por ejemplo, formación de éster o carbamoilaciones)

En un procedimiento alternativo (C), se disuelve una monoamida de ácido tartárico (IV) directamente en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), NMP, dioxano o CH_2Cl_2 y se acopla con una amina adecuada de la fórmula $NH(R_1-BOC)-R_2$ para dar la correspondiente diamida (V). Para esto, se utiliza un reactivo de acoplamiento habitual tal como TOTU, PyBrop, PyBop, HATU o EDC y una base adecuada tal como bases de amina como base de Hünig, NEt_3 o DMAP. Después de la eliminación de los grupos protectores tales como los grupos protectores BOC en $N(R_1)-R_2$ usando métodos convencionales, por ejemplo $TFA-CH_2Cl_2$ a RT, se obtienen los compuestos diana (I). Los compuestos donde R_6 no es igual a H pueden en principio también prepararse de acuerdo con este procedimiento.

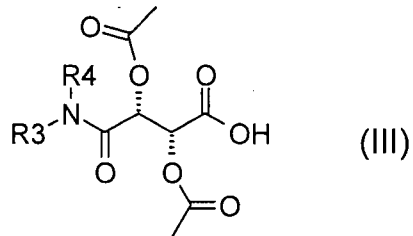
La invención se refiere, además, a un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

14

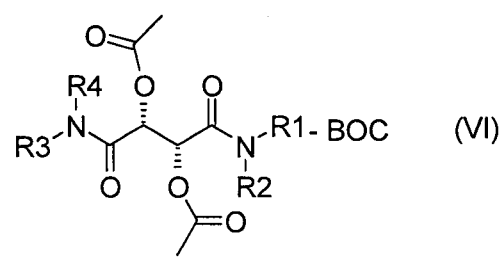


con un compuesto NH(R3)(R4) para dar un compuesto de la fórmula III,



5

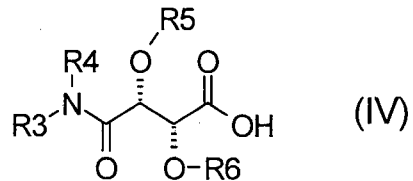
donde los radicales R3 y R4 son tal como se define en la fórmula I, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un compuesto NH(R2)(R1)-Boc para dar un compuesto de la fórmula VI,



10

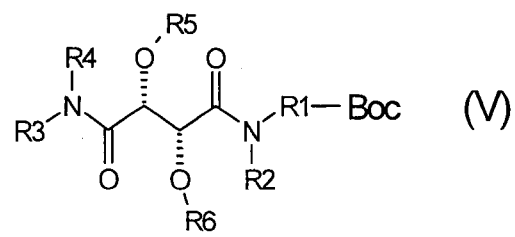
b)

donde los radicales R1, R2, R3 y R4 son tal como se define en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



15

donde los radicales R3, R4, R5 y R6 son tal como se define en la fórmula I, con un compuesto NH(R2)(R1)-Boc para dar un compuesto de la fórmula V,



donde los radicales R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son tal como se define en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o

- 5 c) bien aislar el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b) en forma libre o liberarlo a partir de sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente tolerables, o
- 10 d) separar un compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que a causa de su estructura química se da en formas enantiómeras o diastereómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como
- 15 aminoácidos, separación de los diastereómeros así obtenidos, y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros o diastereómeros puros.

Un compuesto de la fórmula I preparado según el Esquema 1, o un precursor adecuado de la fórmula I que a causa de su estructura química se da en formas

20 enantiómeras, se puede separar en los enantiómeros puros (procedimiento d) por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros así obtenidos y eliminación de los grupos quirales auxiliares, o

25 el compuesto de la fórmula I preparado según el Esquema 1 puede bien aislarse en forma libre o, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, convertirse en sales fisiológicamente tolerables (procedimiento c).

En el procedimiento d), el compuesto de la fórmula I, si se presenta como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o mezclas de los mismos en la síntesis

30 elegida, se separa en los estereoisómeros puros, bien por cromatografía sobre un material soporte opcionalmente quiral, o bien si el compuesto racémico de la fórmula I es capaz de la formación de sales, por cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como auxiliar. Fases estacionarias quirales adecuadas para la separación cromatográfica de

35 enantiómeros en capa fina o en columna son, por ejemplo, los soportes de gel de sílice

modificados ("fases de Pirkle") y los carbohidratos de alto peso molecular tales como triacetilcelulosa. Con fines analíticos, se pueden usar métodos de cromatografía de gases en fases estacionarias quirales después de la derivatización apropiada conocida por los expertos en la técnica. Para la separación de enantiómeros de los ácidos

5 carboxílicos racémicos se forman las sales diastereómeras de solubilidad diferente utilizando una base ópticamente activa, que normalmente se obtiene en el mercado, como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, el componente menos soluble se aísla como un sólido, el diastereómero más soluble se precipita a partir de las aguas madre, y los enantiómeros puros se obtienen a partir

10 de las sales diastereómeras así obtenidas. En un modo que es idéntico en principio, los compuestos racémicos de la fórmula I que contienen un grupo básico, tal como un grupo amino, pueden ser convertidos en enantiómeros puros usando ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)-alcanfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+)- y (-)-mandélico. Los compuestos quirales que

15 contienen funciones alcohol o amina también se pueden convertir en los correspondientes ésteres o amidas utilizando aminoácidos enantioméricamente puros apropiadamente activados u opcionalmente protegidos en el N, o a la inversa ácidos carboxílicos quirales se pueden convertir en las amidas utilizando aminoácidos enantioméricamente puros protegidos en el carboxi o se pueden convertir en los

20 correspondientes ésteres quirales utilizando ácidos hidroxicarboxílicos enantioméricamente puros tales como el ácido láctico. Luego, la quiralidad del radical aminoácido o alcohol introducido en la forma enantioméricamente pura se puede utilizar para la separación de los isómeros llevando a cabo una separación de los diastereómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía sobre fases

25 estacionarias adecuadas y después eliminando de nuevo el resto quiral retenido mediante métodos adecuados.

Además, se da la posibilidad, en el caso de alguno de los compuestos según la invención, de emplear productos de partida diastereomérica o enantioméricamente puros para la preparación de las estructuras de anillo. Se pueden emplear así otros

30 procedimientos o procedimientos simplificados para la purificación de los productos finales. Estos productos de partida se prepararon en forma enantiomérica o diastereoméricamente pura con antelación según procedimientos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar en concreto que en la síntesis de las estructuras de la cadena principal se utilizan procedimientos enantioselectivos, o bien se lleva a cabo

35 una separación de enantiómeros (o de diastereómeros) en una etapa de síntesis

anterior y no solamente en la etapa de los productos finales. Asimismo, puede lograrse una simplificación de las separaciones actuando en dos o más etapas.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden presentarse en forma de sus sales o en forma libre. Se prefieren las sales farmacológicamente tolerables, por ejemplo sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino-térreos como hidroclo­ru­ros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, y las sales de los aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos.

La preparación de sales fisiológicamente tolerables a partir de compuestos de la fórmula I capaces de formación de sal, incluyendo sus formas estereoisómeras, según la etapa c) del procedimiento se lleva a cabo de una manera conocida per se. Los compuestos de fórmula I forman sales estables de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o sales de amonio opcionalmente sustituido, con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógeno-carbonatos, alcóxidos y amoníaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de fórmula I poseen grupos básicos, también se pueden preparar sales de adición de ácido estables utilizando ácidos fuertes. Para esto, son adecuados tanto ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidosulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

La invención se refiere también a medicamentos que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I y/o de una forma opcionalmente estereoisómera del compuesto de la fórmula I, junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable, aditivos y/u otras sustancias activas y auxiliares.

A causa de sus propiedades farmacológicas, los compuestos según la invención son adecuados, por ejemplo, para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas las enfermedades que sean tratables por inhibición del factor de coagulación de la sangre IXa. Por lo tanto, los compuestos según la invención son adecuados como inhibidores para administración profiláctica y terapéutica a seres

humanos. Son adecuados tanto para el tratamiento agudo como para la terapia a largo plazo. Los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en pacientes que padecen de trastornos del bienestar o enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Éstos incluyen infarto de miocardio, angina de pecho y todas las demás formas de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares tales como restenosis después de una revascularización, angioplastia e intervenciones similares tales como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular. Además, los compuestos de la fórmula I se pueden emplear en todas las intervenciones que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas tales como en pacientes de diálisis y pacientes que tienen catéteres permanentes. Los compuestos de la fórmula I también se pueden emplear para reducir el riesgo de trombosis después de intervenciones quirúrgicas tales como en operaciones de articulaciones de rodilla y de cadera.

Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares que acompañan la inflamación. Además, los compuestos de la fórmula I son adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los trastornos del sistema hemostático (por ejemplo depósitos de fibrina) estaban implicados en mecanismos que conducían a crecimiento del tumor y metástasis del tumor, y en las enfermedades inflamatorias y degenerativas de las articulaciones tales como artritis reumatoide y artrosis. Los compuestos de la fórmula I son adecuados para el retraso o prevención de procesos de este tipo.

Indicaciones adicionales para el uso de los compuestos de la fórmula I son cambios fibróticos del pulmón, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés) y del ojo, como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los compuestos de la fórmula I también son adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

Los medicamentos según la invención se pueden administrar por vía oral, inhalatoria, rectal o transdérmica, o por inyección subcutánea, intrarticular, intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible el

recubrimiento de endoprótesis vasculares con compuestos de la fórmula I y de otras superficies que entran en contacto con sangre en el cuerpo.

La invención también se refiere a un procedimiento para la producción de un medicamento, que comprende llevar por lo menos un compuesto de la fórmula I a una
5 forma de administración adecuada con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable y opcionalmente sustancias activas, aditivos o auxiliares adecuados adicionales.

Formas de preparación sólidas o galénicas adecuados son, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos recubiertos, comprimidos, (micro)cápsulas,
10 supositorios, jarabes, zumos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables y preparaciones que tienen liberación prolongada de la sustancia activa, en cuya preparación se utilizan excipientes habituales tales como vehículos, disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de expansión, deslizantes o lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, y solubilizantes. Excipientes
15 frecuentemente utilizados que se pueden mencionar son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, lactosa, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, aceite de cacahuete o aceite de sésamo, polietilenglicol y disolventes tales como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes mono- o polihídricos tales
20 como glicerol.

Preferentemente, las preparaciones farmacéuticas se preparan y administran en unidades de dosificación, en las que cada unidad contiene como constituyente activo una cierta dosis del compuesto de la fórmula I según la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos
25 recubiertos o supositorios, esta dosis puede ser de aproximadamente 1000 mg, pero de preferencia aproximadamente 50 a 300 mg, y en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas hasta aproximadamente 300 mg, pero de preferencia aproximadamente 10 a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg
30 están indicadas, dependiendo de la eficacia del compuesto según la fórmula I, dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de sustancia activa, de preferencia aproximadamente 50 mg a 500 mg. En ciertas circunstancias, sin embargo, pueden ser también apropiadas dosis diarias superiores o inferiores. La administración de la dosis diaria puede tener lugar tanto mediante administración individual en la forma de
35 una unidad de dosificación individual o incluso varias unidades de dosificación más

pequeñas como mediante administración múltiple de dosis subdivididas en ciertos intervalos.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como una monoterapia y como una politerapia o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias pro-fibrinolíticamente activas, hipotensores, reguladores del azúcar en sangre, agentes que disminuyen los lípidos y antiaritmicos.

Ejemplos

Los productos finales por lo general se determinan por métodos de espectroscopia de masas (FAB, ESI-MS) y ^1H -RMN, en cada caso se indican el pico principal o los dos picos principales. Los datos de temperatura en grados Celsius. Rend. significa rendimiento. Las abreviaturas utilizadas o se explican o corresponden a las convenciones habituales.

Si no se indica otra cosa, las separaciones cromatográficas se llevaron a cabo sobre gel de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo/heptano como eluyente. Las separaciones preparativas sobre gel de sílice (HPLC) en fase inversa (RP) se llevaron a cabo, si no se indica otra cosa, bajo las siguientes condiciones: columna Merck Hibar RT 250-25 Lichrospher 100 RP-18e 5 μm , Merck KGaA, Alemania, Life Science & Analytics, 64293 Darmstadt; fase móvil A: H_2O + TFA al 0,1%, fase B: 80% acetonitrilo + TFA al 0,1%, caudal 25 ml/ min., 0 a 7 min. 100% A, 7 a 22 min. a 100% B, 22 a 30 min. 100% B, 30 a 33 min. a 100% A, 33 a 35 min. 100% A.

La evaporación de los disolventes por lo general se llevó a cabo a presión reducida entre 35°C y 45°C en un evaporador rotatorio. Si no se menciona otra cosa, los análisis LC/MS se llevaron a cabo bajo las condiciones siguientes:

Método A:

Columna:	YMC J'shere H80 33x2,1 mm; Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Alemania; material de relleno de 4 μm ,
Disolvente:	ACN+TFA al 0,05%: H_2O +TFA al 0,05% (caudal 1,3 ml/min)
Gradiente:	de 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)
Ionización:	ESI+

Método B:

Columna:	YMC J'shere H80 33x2,1 mm; material de relleno de 4 μm ,
----------	---

Disolvente: ACN+TFA al 0,05%:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)
 Gradiente: de 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min)
 Ionización: ESI+

5 Método D:

Columna: YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm material de relleno 4 µm,
 disolvente: ACN:H₂O+TFA al 0,05% (caudal 1 ml/min)
 Gradiente: 4:96 (0 min) a 95:5 (2 min) a 95:5 (2,4 min) a
 96:4 (2,45 min)

10 Ionización: ESI+

La HPLC preparativa se llevó a cabo usando el siguiente método:

Columna: Waters Atlantis dC18 OBD 30x100 mm 5 µm; Waters GmbH,
 Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Alemania

Disolvente: ACN:H₂O+TFA al 0,1% (caudal 60 ml/min)

15 Gradiente: 10:90 (0 min) a 90:10 (10 min)

Abreviaturas utilizadas:

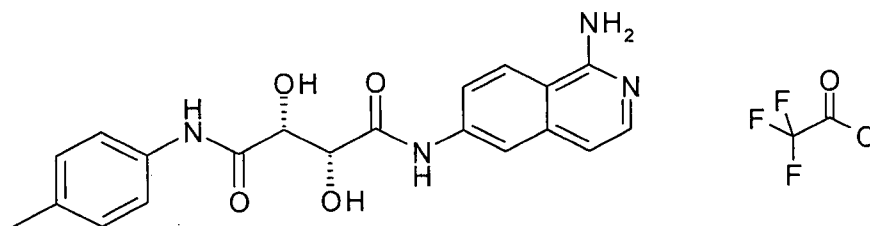
	ACN	acetonitrilo
	Boc	butoxicarbonilo
20	DCM	diclorometano
	(DHQ) ₂ PHAL	1-[(R)-((4S,5R)-5-etil-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-(6-metoxi-quinolin-4-il)metoxi]-4-[(R)-((4R,5S)-5-etil-1-azabicyclo-[2.2.2]oct-2-il)-(6-metoxiquinolin-4-il)metoxi]ftalazina
25	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
30	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	K ₂ [OsO ₂ (OH) ₄]	osmato de potasio dihidratado
	LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	MeOH	metanol
35	NMM	N-metilmorfolina

PyBop	hexafluoro-fosfato de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio
PyBrop	hexafluorofosfato de bromotrispirrolidinafosfonio
R _t	tiempo de retención
5 TDBTU	tetrafluoroborato de O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TFA	ácido trifluoroacético
TOTU	tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenimino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
10 TA	temperatura ambiente (21°C a 24°C)

Ejemplo 1

(2R, 3R)-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida; compuesto con ácido trifluoroacético

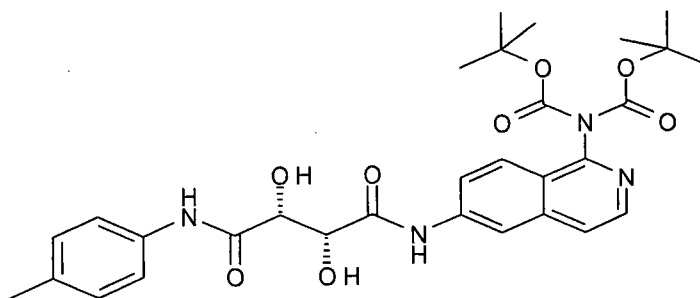
15



Etapa 1 del procedimiento:

Éster terc-butílico de [6-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-3-p-tolilcarbamoilpropionilamino)-isoquinolin-1-il]-N-di-carboxiamino

20



25

Se añadieron 0,037 ml de NMM (0,334 mmol) a una disolución de 26,6 mg de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-N-p-toliltartárico (0,111 mmol), 40,0 mg de éster terc-butílico de 6-aminoisoquinolin-1-il)-N-dicarboxiamino (0,111 mmol) (éster terc-butílico de (6-aminoisoquinolin-1-il)-N-dicarboxiamino se obtuvo como en el procedimiento descrito en el documento WO2004/072101, página 108) y 15,1 mg de HOAt (0,111 mmol) en 1,5 ml de DMF, y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de la adición

de 52 mg de PyBrop (0,111 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 42 horas (h). La mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC preparativa. Las fracciones purificadas del producto se liofilizaron. Se obtuvieron 4 mg de un sólido blanco.

5 Rendimiento: 6% LC/MS (Método D) (M+H)⁺ 581

Etapa 2 del procedimiento:

(2R, 3R)-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida; compuesto con ácido trifluoroacético

10 Se añadió 1 ml de TFA a una disolución del compuesto obtenido en la etapa 1 del procedimiento 1 (4 mg, 6,9 µmol) en 3 ml de DCM, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Los disolventes se destilaron a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y agua, la disolución posteriormente se liofilizó durante una noche y se obtuvieron 4 mg del compuesto del título como un sólido blanco. Pureza 85%.

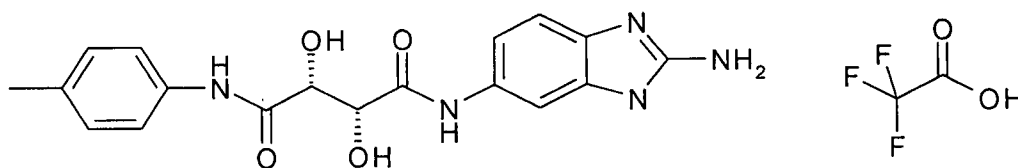
15 LC/MS (Método B) 380,15 (R_t= 1,05 min, 97%)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,73 (impureza), 2,26 (s, 3H), 3,01 (impureza), 4,51 (dd, 1H), 4,57 (dd, 1H), 6,05 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 8,04 (dd, 1H), 8,48 (q, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,71 (s, 1H)

20

Ejemplo 2:

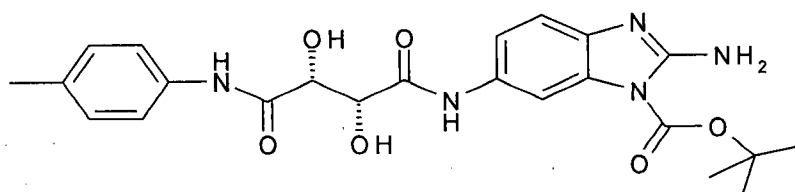
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-benzimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida; compuesto con ácido trifluoroacético



25

Etapa 1 del procedimiento:

Éster terc-butílico de (2R,3R)-2-amino-6-(2,3-dihidroxi-3-p-tolilcarbamoilpropionil-amino)-benzimidazol-1-carboxiamino



Se disolvieron 119 mg de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-N-p-toliltartárico (0,5 mmol) y 124 mg de terc-butil 2,5-diaminobencimidazol-1-carboxilato (0,5 mmol) (terc-butil 2,5-diamino-N-Boc-bencimidazol-1-carboxilato preparado según la solicitud internacional WO2002/042273) en 5 ml de DMF. Se disolvieron 74 mg de HOAt (0,55 mmol), 180 mg de PyBrop (0,55 mmol) y 193 mg de DIPEA (1,5 mmol) en una mezcla de 1,5 ml de DCM y 1,5 ml de DMF y se añadieron a la mezcla de reacción. Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico y disolución de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite.

LC/MS (Método D) (M+H-tBu)⁺ 414

Etapla 2 del procedimiento:

(2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida; compuesto con ácido trifluoroacético

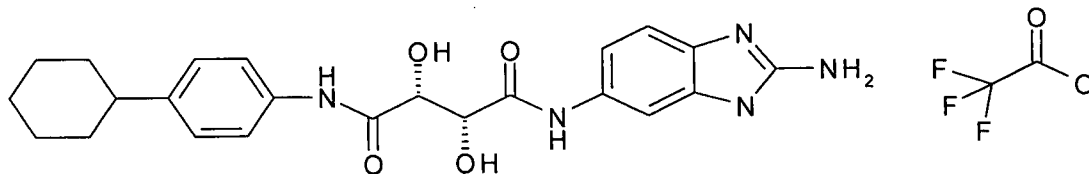
El residuo de la etapa 1 del procedimiento se disolvió en una mezcla de 2 ml de DCM y 2 ml de TFA. La reacción se agitó a TA durante 2 h y luego los disolventes se eliminaron a presión reducida y se purificaron usando HPLC. Se obtuvieron 90 mg (rendimiento: 37%) del compuesto del título como un sólido blanco.

LC/MS (Método A) 370,15 (R_t= 1,0 min, 100%)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,23 (s, 3H), 4,47 (t, 2H), 6,00 (dd, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,39 (s ancho, 2H), 9,51 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

Ejemplo 3:

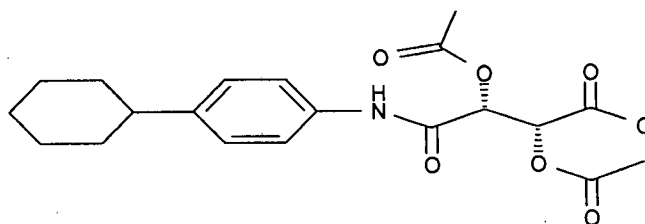
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-ciclohexilfenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida; compuesto con ácido trifluoroacético



30

Etapla 1 del procedimiento:

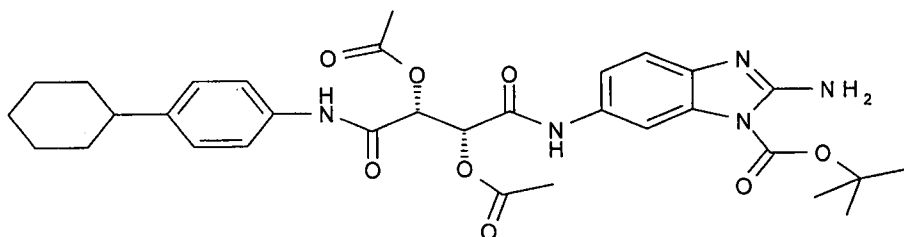
Ácido (2R, 3R)-2,3-diacetoxi-N-(4-ciclohexilfenil)tartárico



Se disolvieron 216 mg de anhídrido (+)-diacetil-L-tartárico (1 mmol) y 263 mg de 4-ciclohexil-fenilamina (1,5 mmol) y 200 µl de N-metilmorfolina en 5 ml de DMF, y la mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 1N y disolución de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se obtuvieron 430 mg del compuesto del título como un aceite (Rendimiento aproximadamente 100%). LC/MS (Método D) (M+H)⁺ 392

10 Etapa 2 del procedimiento:

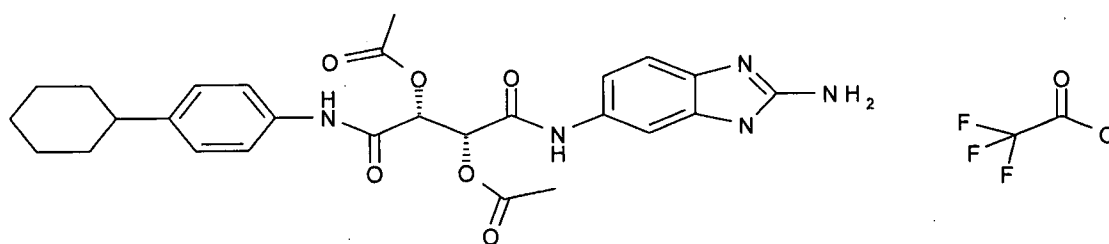
terc-Butil (2R,3R)-2-amino-6-[2,3-diacetoxy-3-(4-ciclohexilfenilcarbamoil)-propionil-amino]bencimidazol-1-carboxilato



Se disolvieron 118 mg del compuesto obtenido a partir de la etapa 1 del procedimiento (0,3 mmol) y 110 µl de N-metilmorfolina en 2 ml de DMF a 0°C. Se añadieron 115 mg de TDBTU (0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Se añadieron 82 mg de terc-butyl 2,5-diaminobencimidazol-1-carboxilato (0,33 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico y disolución de sal común, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título como un aceite. LC/MS (Método D) (M+H)⁺ 622

Etapa 3 del procedimiento:

25 Acetato de (2R,3R)-2-acetoxy-2-(2-amino-3H-bencimidazol-5-ilcarbamoil)-1-(4-ciclohexil-fenilcarbamoil)etilo; compuesto con ácido trifluoroacético



El compuesto de la etapa 2 del procedimiento se disolvió en 3 ml de DCM y 1,5 ml de TFA, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El compuesto del título se obtuvo como un aceite.

Etapa 4 del procedimiento:

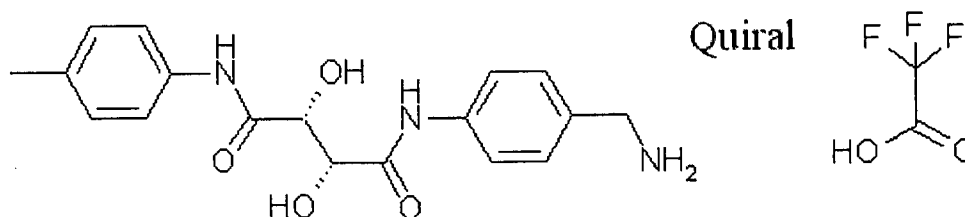
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-benzimidazol-5-il)-N'-(4-ciclohexilfenil)-2,3-dihidroxi-tartar- amida; compuesto con ácido trifluoroacético

El aceite de la etapa 3 del procedimiento se disolvió en 3 ml de metanol y se trató con 500 μ l de NaOH 5 N durante una noche. Los disolventes se destilaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 2 ml de TFA y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC y se obtuvieron 7 mg del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS (Método A) 437,21 (R_t = 1,39 min, 100%)

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,16-1,42 (m, 5H), 1,68-1,83 (m, 5H), 4,49 (dd, 2H), 5,99 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,25 (d ancho, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,02 (s ancho, 1H), 8,36 (s ancho, 2H), 9,53 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

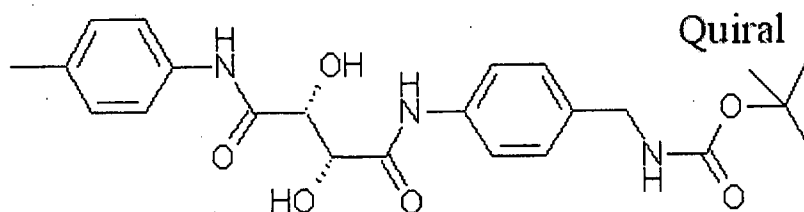
Ejemplo 4 :

(2R,3R)-N-(4-aminometilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida; compuesto con ácido trifluoroacético



Etapa 1 del procedimiento:

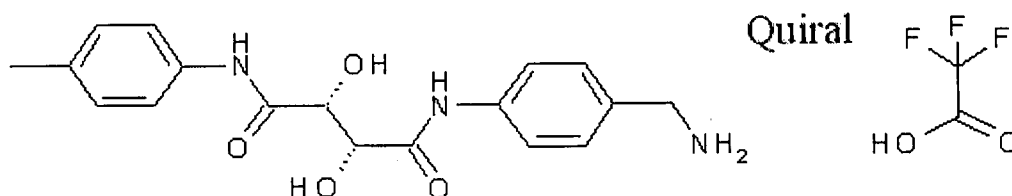
terc-Butil [4-((2R,3R)-2,3-dihidroxi-3-p-tolilcarbamoilpropionilamino)bencil]-carbamato



En analogía al Ejemplo 1, etapa 1 del procedimiento, se disolvieron 33 mg (0,15 mmol) de terc-butil (4-aminobencil)carbamato y 36 mg (0,15 mmol) de ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-N-p-tolil-succínico en 1 ml de DCM y 1 ml de DMF y se trataron sucesivamente con 78 μ l de DIPEA (0,45 mmol), 22,5 mg de HOAt (0,165 mmol) y 76,9 mg (0,165 mmol) de PyBrop. Sin más re-tratamiento, la tanda obtenida se filtró y purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron.

Etapa 2 del procedimiento:

10 (2R,3R)-N-(4-aminometilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida; compuesto con ácido trifluoroacético



El producto del procedimiento de la etapa 1 se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 1; Etapa 2 del procedimiento, luego la mezcla se concentró, se trató con agua y se liofilizó.

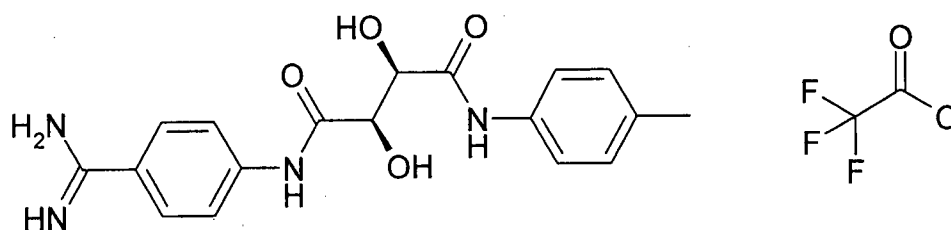
Rendimiento: 15,5 mg (23% en 2 etapas).

LC/MS (Método A) M-NH₂= 327,36 (R_t= 0,88 min, 93%)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,25 (s, 3H), 3,98 (s ancho, 2H), 4,49 (m, 2H), 5,99 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 8,12 (s ancho, 3H), 9,51 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

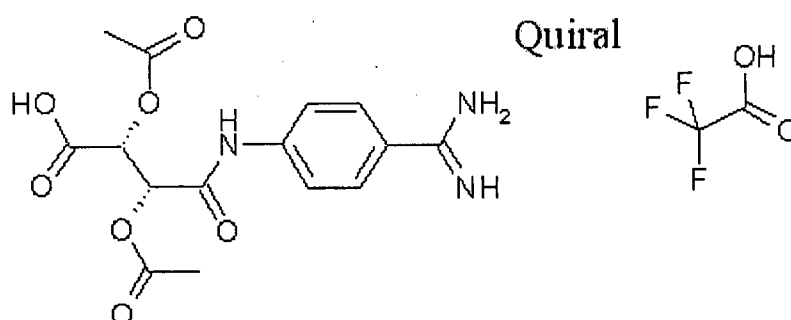
Ejemplo 5:

(2R,3R)-N-(4-carbamimidoilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida; compuesto con ácido trifluoroacético



Etapa 1 del procedimiento:

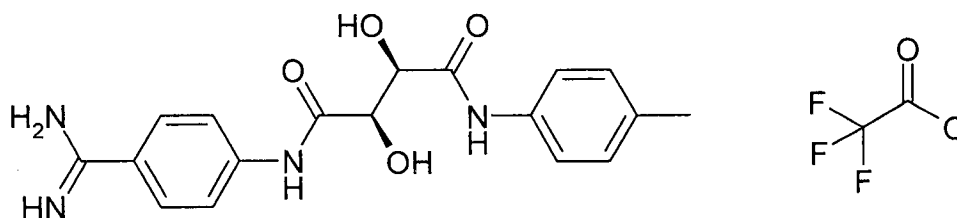
- 5 Ácido (2R,3R)-2,3-diacetoxy-N-(4-carbamimidoylphenyl)succínico; compuesto con ácido trifluoroacético



- 10 Se disolvieron 500 mg (2,39 mmol) de dihidrocloruro de 4-aminobenzamidina y 519 mg (2,40 mmol) de acetato de (3R,4R)-4-acetoxi-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilo en 2 ml de piridina y 2 ml de DMF, y se trataron con 25 mg de 4-DMAP. La mezcla se calentó luego a 100°C durante 1 h. La mezcla se filtró y purificó usando HPLC. Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron. Rendimiento: 130 mg (12%).

Etapa 2 del procedimiento:

- 15 (2R,3R)-N-(4-carbamimidoylphenyl)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida; compuesto con ácido trifluoroacético



- 20 Se disolvieron 52 mg (0,11 mmol) del derivado obtenido en la etapa 1 del procedimiento en 1 ml de DMF y posteriormente se trataron con 15 mg (0,13 mmol) de toluidina, 62 mg (0,13 mmol) de PyBrop, 18 mg (0,13 mmol) de HOAt y 65 µl (0,58 mmol) de NMM. Después de agitar a TA durante 1 h, se añadieron 2 ml de MeOH y 90

mg de metóxido de sodio. Después de completar la conversión, la mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC.

Rendimiento: 19 mg (36% en 2 etapas).

LC/MS (Método A) 357,43 (R_t = 0,88 min, 100%)

- 5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,26 (s, 3H), 4,48 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,86 (s ancho, 2H), 9,20 (s ancho, 2H), 9,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

Los compuestos listados en la siguiente Tabla 1 se prepararon de una forma análoga a los ejemplos anteriormente descritos.

10

Tabla 1:

Ejemplo No.	Estructura	Masa de LC-MS	R_t de LC-MS	método LC-MS
6		374,19	0,88	A
7		390,16	1,02	A
8		356,17	0,84	A

Ejemplo No.	Estructura	Masa de LC-MS	R _t de LC-MS	método LC-MS
9		401,18	0,99	A
10		398,17	1,2	A
11		439,24	0,65	A
12		448,14	1,28	A

Ejemplos farmacológicos

Método de determinación del factor IXa

Las sustancias preparadas a partir de los ejemplos se ensayaron para inhibición de la actividad enzimática del FIXa usando el sustrato PEFA 3107 (Pentapharm/Loxo; vía S. Black GmbH, Baumstrasse 41, 47198 Duisburg, Alemania; Pr. No. 095-20) y el factor IXa (Calbiochem, Merck KGaA comercializa Calbiochem en

Alemania, Life Science & Analytics, 64293 Darmstadt; Pr. No. 233290). En este método, se añadieron 28 µl de tampón de ensayo (α,α,α-tris(hidroximetil)metilamina (TRIS) 50 mM, NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, pH 7,4) y 10 µl de factor IXa (concentración final de 277 nM en la tanda de ensayo) a 2 µl de disolución de dimetilsulfóxido 10 mM de la sustancia de ensayo respectiva, y la mezcla se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente en una placa de microvaloración de 96 semi-pocillos. La reacción enzimática comenzó con la adición de 10 µl de sustrato (disolución de partida 1 mM en agua). Se controló el curso en el tiempo de la reacción a 405 nm en un lector de placas de microvaloración (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) durante 15 minutos.

Se calculó la CI₅₀ a partir de la media de los valores (determinación por duplicado) de diluciones en serie de la sustancia de ensayo, con la ayuda del software Grafit 4 (software Erithacus, Reino Unido). Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon de acuerdo con la ecuación Cheng Prusoff, $K_i = CI_{50}/(1+(S/K_m))$, donde S = concentración del sustrato de ensayo en el ensayo y K_m = constante Michaelis-Menten.

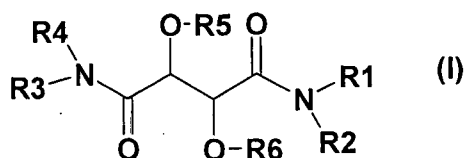
La Tabla 2 muestra los resultados.

Tabla 2:

Compuesto del Ejemplo	Ensayo enzimático del factor IXa CI ₅₀ [micro M]	Compuesto del Ejemplo	Ensayo enzimático del factor IXa CI ₅₀ [micro M]
1	0,22	12	0,37
5	0,17		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



- 5 y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico,

donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

- 10 2) -cicloalquil (C₃-C₁₂)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde el cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

- 3) un Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde Het no está sustituido o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido con T,

15

R2 y R4 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),

R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

20

- 2) -alquilen (C₀-C₄)-Het, donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

- 3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilos, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

25

- 4) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde arilo y cicloalquilo, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

- 5) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

30

- 6) -alquilen (C_0-C_4)-Het-Q-arilo (C_6-C_{14}), donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T, o
- 7) -alquilen (C_0-C_4)-Het-Q-Het, donde los dos radicales Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 5 Q es un enlace covalente, -alquilen (C_1-C_4), -NH-, -N(alquilo (C_1-C_4))- , -O-, -SO₂- o -S-,
- T es 1) halógeno,
- 10 2) -alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo no está sustituido o está mono, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C_1-C_3), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C_1-C_4),
- 3) -fluoroalquilo- (C_1-C_3),
- 4) -cicloalquilo (C_3-C_8),
- 15 5) -OH,
- 6) -O-alquilo (C_1-C_4),
- 7) -O-fluoroalquilo- (C_1-C_3),
- 8) -NO₂,
- 9) -CN,
- 20 10) -N(R₁₀)(R₁₁), donde R₁₀ y R₁₁, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, -cicloalquilo (C_3-C_8), halógeno o alquilo (C_1-C_6),
- 11) -C(O)-NH-R₁₀,
- 12) -NH-C(O)-R₁₀,
- 25 13) -NH-SO₂-R₁₀,
- 14) -SO₂-alquilo (C_1-C_4),
- 15) -SO₂-NH-R₁₀,
- 16) -SO₂-fluoroalquilo (C_1-C_3),
- 17) -S-alquilo (C_1-C_4) o
- 30 18) -S-fluoroalquilo (C_1-C_3),

- R5 y R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, -C(O)-R12, -C(O)-O-R12, -C(O)-NH-R12 o -alquilo (C₁-C₄), donde
- R12 es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -arilo (C₆-C₁₄) o Het.
- 5
2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que
- R1 es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, y donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T, y Z es amino, aminometileno, amidino, guanidino, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo o aminopiridinilo, o
- 10 2) Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Het se selecciona del grupo que consiste en acridinilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, beta-carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, 4H-
- 15 quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, dioxolenilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
- 20 octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrenilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-
- 30 oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazinilo,
- 35

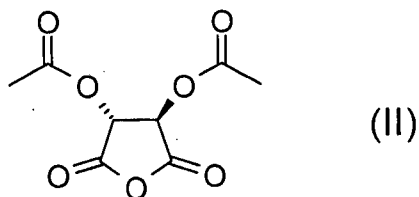
- tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridinilo, tienopirrolilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o xantenilo y donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T y donde Z es tal como se definió anteriormente,
- 5 R2 y R4 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),
- R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo es tal como se definió anteriormente y no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
- 10 2) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilo, en cada caso independientemente uno del otro, son tal como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 15 3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde el arilo es tal como se definió anteriormente y el cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T, o
- 4) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het son como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- 20 Q es un enlace covalente, -alquilen (C₁-C₄), -NH-, -N(alquilo (C₁-C₄))- o -O-,
- T es 1) halógeno,
- 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C₁-C₃), -N-C(O)-OH o
- 25 -N-C(O)-alquilo (C₁-C₄),
- 3) -fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 4) -cicloalquilo (C₃-C₆),
- 5) -OH,
- 6) -O-alquilo (C₁-C₄),
- 30 7) -O-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- 8) -NO₂,
- 9) -CN,

- 10) -N(R10)(R11), donde R10 y R11, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, -cicloalquilo (C₃-C₆), halógeno o -alquilo (C₁-C₆),
- 5 11) -C(O)-NH-R10,
12) -NH-C(O)-R10,
13) -NH-SO₂-R10,
14) -SO₂-alquilo (C₁-C₄),
15) -SO₂-NH-R10,
16) -SO₂-fluoroalquilo (C₁-C₃),
10 17) -S-alquilo (C₁-C₄) o
18) -S-fluoroalquilo (C₁-C₃),
- R5 y R6 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, -C(O)-R12, -C(O)-O-R12, -C(O)-NH-R12 o -alquilo (C₁-C₄), donde
- 15 R12 es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -arilo (C₆-C₁₄) o Het, y donde arilo y Het son como se definió anteriormente.
3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que
- R1 es carbamimidoilfenilo, aminometilfenilo o Het-Z, donde Het se selecciona del grupo que consiste en bencimidazolilo e isoquinolinilo, y donde Z es
- 20 amino o amidino,
- R2 y R4 en cada caso son un átomo de hidrógeno,
- R3 es 1) fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con T,
- 25 2) -fenil-Q-fenilo, donde los dos radicales fenilo, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T,
- 30 3) fenil-Q-cicloalquilo (C₃-C₆), donde el fenilo y el cicloalquilo en cada caso, independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T, o
- 4) fenil-Q-Het-2, donde Het-2 se selecciona del grupo que consiste en quinolinilo, quinoxalinilo, furanilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tienopirrolilo o

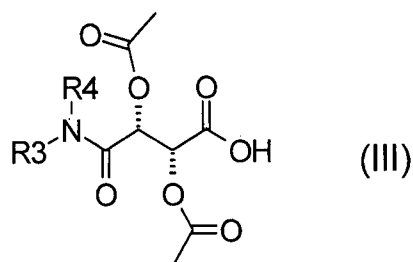
- tienotiofenilo y donde fenilo y Het-2, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T;
- Q es un enlace covalente, -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,
- T es
 - 1) F, Cl o Br,
 - 2) -alquilo (C₁-C₄), donde el alquilo no está sustituido o está mono- o disustituido independientemente con -CF₃ o -N-C(O)-CH₃,
 - 3) -CF₃,
 - 4) -O-alquilo-(C₁-C₄),
 - 5) -O-CF₃,
 - 6) -NO₂,
 - 7) -N(R₁₀)(R₁₁), donde R₁₀ y R₁₁, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄), o
 - 8) -SO₂-CH₃,
- R₅ y R₆ en cada caso son un átomo de hidrógeno.
4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que es el compuesto
- (2R, 3R)-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolil-tartaramida,
- (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida,
- (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-ciclohexilfenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
- (2R,3R)-N-(4-aminometilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida;
- (2R,3R)-N-(4-carbamimidoilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida,
- (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
- (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-clorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
- (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-feniltartaramida,
- (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-nitrofenil)-tartaramida,
- (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-isopropilfenil)-tartaramida,
- (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-piperidin-1-il-fenil)tartaramida o
- (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-fenoxifenil)-tartaramida.

5. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende

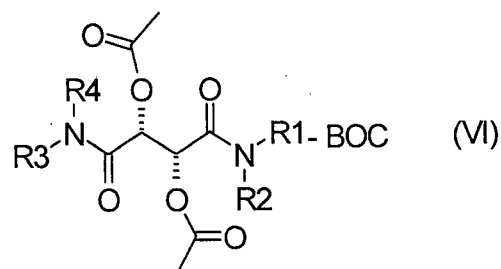
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



5 con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ para dar un compuesto de la fórmula III,



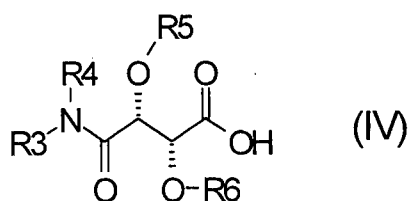
donde los radicales R_3 y R_4 son tal como se definió en la fórmula I, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ para dar un compuesto de la fórmula VI,



10

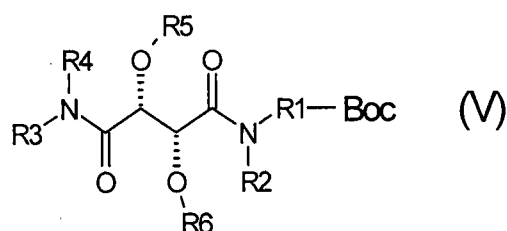
donde los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se definió en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



15

donde los radicales R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal como se definió en la fórmula I, con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ para dar un compuesto de la fórmula V,



donde los radicales R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son tal como se definió en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o

- 5 c) bien aislar el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b) en forma libre o liberarlo a partir de sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente tolerables, o
- d) separar un compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que a causa de su estructura química se da en formas enantiómeras o diastereómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros así obtenidos, y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros o diastereómeros puros.

6. Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable, aditivo y/u otras sustancias activas y auxiliares.

7. El uso del compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para la producción de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas las enfermedades acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

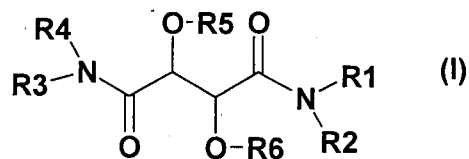
8. El uso según la reivindicación 7, donde la enfermedad es un infarto de miocardio, angina de pecho y otros tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas, trombosis de venas profundas, embolia pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados

- por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares como reestenosis después de una revascularización, y angioplastia y procedimientos similares como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de procedimientos quirúrgicos como en operaciones de
- 5 articulaciones de rodilla y cadera, o coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares que acompañan una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento de tumores y metástasis tumoral, enfermedades de las articulaciones degenerativas e inflamatorias como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático
- 10 como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares, o la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.

Resumen

DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACIÓN IXA

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



que tienen actividad antitrombótica, que en particular inhiben el factor de coagulación de la sangre IXa, a procedimientos para su preparación y a su uso como medicamentos.

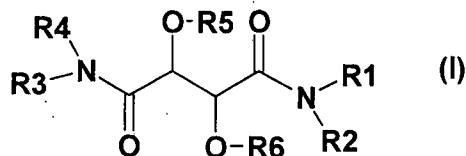
10

**REIVINDICACIONES
MODIFICADAS BAJO EL
ARTÍCULO 34 DEL PCT
PARA EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

no defcady

1. Un compuesto de la fórmula I



5 y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

R1 es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico, donde el ácido conjugado de este grupo tiene un pKa de 5 a 15 y donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

10

2) un Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico donde el ácido conjugado de este grupo tiene un pKa de 5 a 15 y donde Het no está sustituido o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido con T,

15 R2 y R4 son idénticos o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno,

R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,

2) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilos, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

20

3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het, donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

Q es un enlace covalente, -alquilen (C₁-C₄), -NH-, -N(alquilo (C₁-C₄))- , -O-, -SO₂- o -S-,

25

T es 1) halógeno,
2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo no está sustituido o está mono, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C₁-C₃), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C₁-C₄),

30

3) -cicloalquilo (C₃-C₈), o

4) -NO₂,

R5 y R6 son idénticos y en cada caso son un átomo de hidrógeno.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que
- R1 es 1) -aril (C_6-C_{14})-Z, donde el arilo se selecciona del grupo que consiste en
- 5 fenilo y naftilo, y donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o tri-sustituido con T, y Z es amino, aminometileno, amidino, guanidino, aze-
tidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo o aminopiridinilo, o
- 2) Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Het se selecciona del grupo
que consiste en acridinilo, azepinilo, azetidino, bencimidazolinilo,
10 bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo,
benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo,
bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo,
carbolinilo, beta-carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, 4H-
quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo,
15 deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-
b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, dioxolenilo, 2H,
6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo,
imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo,
isobenzofuranilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo,
20 isoindolilo, isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo,
isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo,
octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-
oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo,
oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, fenantridinilo, fenantrenilo,
25 fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo,
ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,
pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirido-
oxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridilo,
pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
30 tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,
tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-
tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazinilo,
tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridinilo,
tienopirrolilo, tienotiazolilo, tienotiofenilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo,
35 triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o

- xantenilo y donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T y donde Z es tal como se definió anteriormente,
- R2 y R4 son idénticos y cada uno es un átomo de hidrógeno,
- R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo es tal como se definió
- 5 2) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilo, en cada caso independientemente uno del otro, son tal como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T, o
- 10 3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het son como se definió anteriormente y, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
- Q es un enlace covalente, -alquilen (C₁-C₄), -NH-, -N(alquilo (C₁-C₄))- o -O-,
- 15 T es 1) halógeno,
- 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C₁-C₃), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C₁-C₄),
- 3) -cicloalquilo (C₃-C₆), o
- 20 4) -NO₂,
- R5 y R6 son idénticos y cada uno es un átomo de hidrógeno, -C(O)-R12, -C(O)-O-R12, -C(O)-NH-R12 o -alquilo (C₁-C₄), donde
- R12 es -alquilo (C₁-C₆), -cicloalquilo (C₃-C₈), -arilo (C₆-C₁₄) o Het, y donde arilo y Het son como se definió anteriormente.
- 25 3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que
- R1 es carbamimidoilfenilo, aminometilfenilo o Het-Z, donde Het se selecciona del grupo que consiste en bencimidazolilo e isoquinolinilo, y donde Z es amino o amidino,
- 30 R2 y R4 en cada caso son un átomo de hidrógeno,
- R3 es 1) fenilo, donde el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido con T,

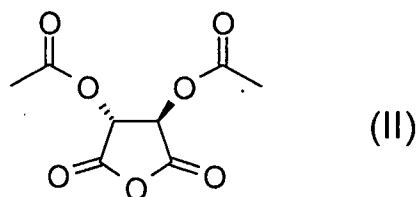
- 2) -fenil-Q-fenilo, donde los dos radicales fenilo, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T,
- 3) fenil-Q-Het-2, donde Het-2 se selecciona del grupo que consiste en quinolinilo, quinoxalinilo, furanilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piperidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tienopirrolilo o tienotiofenilo y donde fenilo y Het-2, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono- o disustituidos con T,
- 5 Q es un enlace covalente, -CH₂-, -N(CH₃)- o -O-,
- T es 1) F, Cl o Br,
- 2) -alquilo (C₁-C₄), donde el alquilo no está sustituido o está mono- o disustituido independientemente con -CF₃ o -N-C(O)-CH₃, o
- 3) -NO₂, y
- 15 R5 y R6 en cada caso son un átomo de hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, que es el compuesto

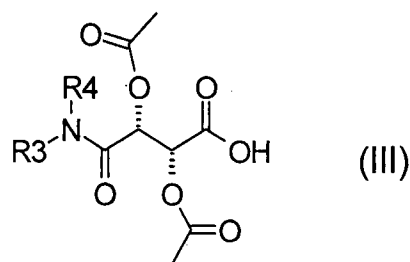
- (2R, 3R)-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolil-tartaramida,
- 20 (2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-p-toliltartaramida,
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-ciclohexilfenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
- (2R,3R)-N-(4-aminometilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida;
- (2R,3R)-N-(4-carbamimidoilfenil)-2,3-dihidroxi-N'-p-tolilsuccinamida,
- 25 (2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
(2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-N'-(4-clorofenil)-2,3-dihidroxi-tartaramida,
(2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-feniltartaramida,
(2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-nitrofenil)-tartaramida,
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-isopropilfenil)-
- 30 tartaramida,
(2R,3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-piperidin-1-il-fenil)tartaramida o
(2R, 3R)-N-(2-amino-3H-bencimidazol-5-il)-2,3-dihidroxi-N'-(4-fenoxifenil)-tartaramida.

5. Un procedimiento para la preparación del compuesto de la fórmula I, según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende

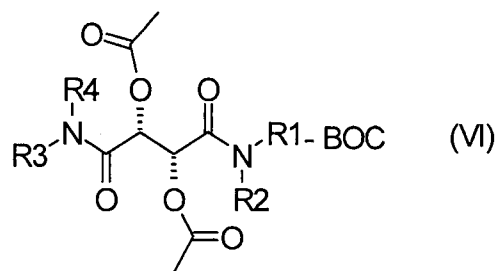
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



5 con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ para dar un compuesto de la fórmula III,



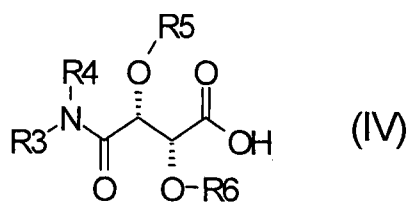
donde los radicales R_3 y R_4 son tal como se definió en la fórmula I, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ para dar un compuesto de la fórmula VI,



10

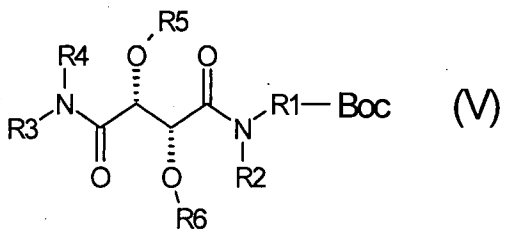
donde los radicales R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se definió en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



15

donde los radicales R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal como se definió en la fórmula I, con un compuesto $\text{NH}(\text{R}_2)(\text{R}_1)\text{-Boc}$ para dar un compuesto de la fórmula V,



donde los radicales R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son tal como se definió en la fórmula I y Boc es el grupo protector butoxicarbonilo, y posteriormente hacer reaccionar para dar un compuesto de la fórmula I, o

- 5 c) bien aislar el compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b) en forma libre o liberarlo a partir de sales fisiológicamente intolerables o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, convertirlo en sales fisiológicamente tolerables, o
- 10 d) separar un compuesto de la fórmula I preparado según el procedimiento a) o b), o un precursor adecuado de la fórmula I, que a causa de su estructura química se da en formas enantiómeras o diastereómeras, por formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, cromatografía sobre fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereómeros así obtenidos, y eliminación de los grupos quirales auxiliares en los enantiómeros o diastereómeros puros.

6.Un medicamento que comprende una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4 junto con un
20 vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerable, aditivo y/u otras sustancias activas y auxiliares.

7.El uso del compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para la producción de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria
25 y terapia de todas las enfermedades acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

8.El uso según la reivindicación 7, donde la enfermedad es un infarto de miocardio, angina de pecho y otros tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas, trombosis de venas profundas, embolia
30 pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas.

- cas, acontecimientos cardiovasculares como reestenosis después de una revascularización, y angioplastia y procedimientos similares como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de derivación vascular, o la reducción del riesgo de trombosis después de procedimientos quirúrgicos como en operaciones de articulaciones de rodilla y cadera, o coagulación intravascular diseminada, septicemia y otros acontecimientos intravasculares que acompañan una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento de tumores y metástasis tumoral, enfermedades de las articulaciones degenerativas e inflamatorias como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático como depósitos de fibrina, cambios
- 5 fibróticos del pulmón como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares, o la prevención y/o tratamiento de la formación de cicatrices.
- 10



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **HENNING STEINHAGEN, MARKUS FOLLMANN, JOCHEN GOERLITZER, HERMAN SCHREUDER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10 2006 042 927.3	13/09/2006	DE

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **20/03/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **31/08/2007**

N° publicación: **WO 2008/031508 A1**

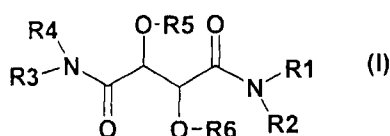
N° de solicitud **PCT/EP2007/007612**

(54) Título: **DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACION IXA**

(21) N° de solicitud:				(51) int. Cl.:	
22) Fecha de solicitud:				(71)Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) HENNING STEINHAGEN MARKUS FOLLMANN JOCHEN GOERLITZER HERMAN SCHREUDER	
	10 2006 042 927.3	13/09/2006	DE	(74) Apoderado: DR. LUIS PATIÑO LEYVA	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 20/03/2008	
Fecha de presentación de la solicitud: 31/08/2007				N° publicación: WO 2008/031508 A1	
N° de solicitud PCT/EP2007/007612					
(54) Titulo: DERIVADOS DE TARTRATO PARA USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR DE COAGULACION IXA					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de la fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier relación, y/o una sal fisiológicamente tolerable del compuesto de la fórmula I, en la que

- R1 es 1) -aril (C₆-C₁₄)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico, donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
 2) -cicloalquil (C₃-C₁₂)-Z, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde el cicloalquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
 3) un Het-Z de cuatro a quince miembros, donde Z es un grupo que contiene nitrógeno básico y donde Het no está sustituido o está adicionalmente mono-, di- o trisustituido con T,

R2 y R4 son idénticos o diferentes y son, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o -alquilo (C₁-C₄),

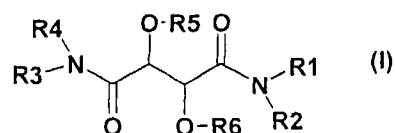
- R3 es 1) -alquilen (C₀-C₄)-arilo (C₆-C₁₄), donde el arilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
 2) -alquilen (C₀-C₄)-Het, donde Het no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con T,
 3) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde los dos arilos, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
 4) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-cicloalquilo (C₃-C₁₂), donde arilo y cicloalquilo, en cada caso independientemente uno del otro, no

están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

- 5) -alquilen (C₀-C₄)-aril (C₆-C₁₄)-Q-Het, donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,
 6) -alquilen (C₀-C₄)-Het-Q-arilo (C₆-C₁₄), donde arilo y Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T, o
 7) -alquilen (C₀-C₄)-Het-Q-Het, donde los dos radicales Het, en cada caso independientemente uno del otro, no están sustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con T,

Q es NH-, -N(alquilo(C₁-C₄))- , -O-, -SO₂- o -S-,
 T es 1) halógeno,

- 2) -alquilo (C₁-C₆), donde el alquilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido con -fluoroalquilo (C₁-C₃), -N-C(O)-OH o -N-C(O)-alquilo (C₁-C₄),
 3) -fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 4) -cicloalquilo (C₃-C₈),
 5) -OH,
 6) -O-alquilo (C₁-C₄),
 7) -O-fluoroalquilo-(C₁-C₃),
 8) -NO₂,
 9) -CN,



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: _____

Fecha: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022192- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 15:28:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82