

(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
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087646 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 265/32**,
413/12, 413/14, 417/12, 401/14, 401/12, C07C 275/26,
A61K 31/5377, 31/444, 31/4439, A61P 7/02

103 29 295.0 30. Juni 2003 (30.06.2003) DE
60/483,897 2. Juli 2003 (02.07.2003) US

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002350

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

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. März 2004 (08.03.2004)

(72) Erfinder; und

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **TSAKLAKIDIS,**
Christos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim
(DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). **CEZANNE, Bertram** [DE/DE]; Bahnstrasse 74,

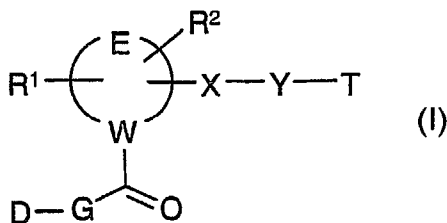
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 15 377.2 3. April 2003 (03.04.2003) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PYRROLIDINO-1,2-DICARBOXY-1-(PHENYLAMIDE)-2-(4-(3-OXO-MORPHOLINO-4-YL)-PHENYLAMIDE)
DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS FOR USE AS INHIBITORS OF COAGULATION FACTOR XA IN THE
TREATMENT OF THROMBO-EMBOLIC DISEASES

(54) Bezeichnung: PYRROLIDIN -1,2-DICARBONSÄURE-1-(PHENYLAMID) -2- (4-(3-OXO-MORPHOLIN-4-YL)-PHE-
NYLAMID) DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA
ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I), wherein W represents N, CR³, or a sp² hybridized C atom, E, together with W, represents a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having 0 to 3 N atoms, 0 to 2 O atoms and/or 0 to 2 S atoms, which ring may contain a double bond, D represents a mononuclear or binuclear unsubstituted aromatic carbocycle or heterocycle having 0 to 4 N atoms, O atoms and/or S atoms or being monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ or CON(R³)₂, G represents -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- or -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCOO[C(R⁴)₂]_n-, Y represents alkylene, cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl, T represents a mononuclear or binuclear saturated or unsaturated carbocycle or heterocycle having 0 to 4 N atoms, O atoms and/or S atoms, which is monosubstituted or polysubstituted by =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOOR³, =NCOOR³ and which may further be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-, -Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-cycloalkyl, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ and/or S(O)_nA, and R¹ and R² are defined as in claim 1. The inventive compounds inhibit coagulation factor Xa and can be used in the prophylaxis and/or therapy of thrombo-embolic diseases and for treating tumors.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin W N, CR³, oder ein sp² hybridisiertes C-Atom, E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann, D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, 0- und/oder S- Atomen, G -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- oder -[C(R⁴)₂]_n-, x -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n-, oder -[C(R⁴)₂]_nCOO[C(R⁴)₂]_n-, Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl, T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOOR³, =NCOOR³ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-, -Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-Cycloalkyl, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ und/oder S(O)_nA substituiert sein kann, R¹ und R²

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/087646 A3



64546 Mörfelden-Walldorf (DE). **GLEITZ, Johannes**
[DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE).

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

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

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, 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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:**

6. Januar 2005

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