Industria y Comercio

SUPERINTENDE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415-A-00000-0000
Fecha: 2000-12-22 00:00:00 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 1

Delegatura de propiedad I

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

OVV NOV

EXPEDIENTE No. 097415A

54. TÍTULO COMPUESTOS OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU PROCESO DE PRODUCCION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/421, 31/16

71. SOLICITANTE BAYER HEALTHCARE AG

DOMICILIO LEVERKUSEN 52368, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., 202037 05

(FORMA P-10)

96374 -Imprenta nacional de Colombia- 2000

CAVELIER ABOGADOS COLO 14033-801-0014 00-97415-A ID-274

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 00-097415-A-00000-0000
Fecha: 2000-12-22 00:00:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415 -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

FORMULARIO ÚNICO DE CONVE
SOLICIT

1 SOLICITUD DE:

☐ Conversión. ☒ División ☐ Fusión

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER HEALTHCARE AG sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania

Dirección: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania

Domicilio: 51368 Leverkusen, República Federal de Alemania

Teléfono: 546 09 70 **Fax:** 249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual ____

Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual ____

Número 438.019 T.P 31.929

4 CONVERSIÓN

Expediente No: ____

De: ____

A: ____

5 DIVISIÓN

Expediente No: 00.097.415

No. de Divisionales: 1

6 FUSIÓN

Expediente No: ____

Expediente No: ____

7

Comprobante de pago No.: 06-86.292 **Fecha:** 8 de noviembre de 2006
06-81.671 23 de octubre de 2006

8 Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

2

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 00.097.415. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **6981** notificado por fijación en lista del 6 de julio de 2006. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 22 de diciembre de 2000.

De acuerdo con el artículo 36 de la Decisión 486, el solicitante aclara que la materia de la presente solicitud queda cubierta por la prioridad DE.. No. 199 62 924.2 del 24 de diciembre de 1999.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 00.097.415.

COLO 14033 3A1 0149

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

14033
11348

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

Bayer HealthCare AG

domiciliado (s) en/of

51368 Leverkusen, Germany , hereby ratify the patent application No, 05.029.757 filed by EMILIO FERRERO on April 5, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first second or third alternate in their turn ceases, the representation can be undertaken again in the sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all

COPIA AUTENTICA
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
15 MAY 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

LeA 36242-00

concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de s de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el o de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de aio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su vación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación intaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las iones de competencia desleal, protección del consumidor, osiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, ilidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la rotección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, enales, administrativos o contencioso_administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in _____

_____

por/by _____

_____

Firma/Signature _____

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 [illegible] 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies:

That the preceding signature of

(*name of legal representative*)
Dr. Ferdinand Köhler business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
Dr. Wolfgang Ehrenstein business address: D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany
is authentic, that the signatory currently acts in the position of

(*position*)

of the company

Bayer HealthCare AG

a company currently existing and organized under the laws of

Germany

that the address is

51368 Leverkusen,
Germany

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the Commercial Register of the legal court in Cologne, Section B 49894.

The Notary Public verifies that the company **Bayer HealthCare AG**, involved in this Certificate is active and exists as legal entity.

Given and signed in (*City*) , (*Country*)
Leverkusen, Germany
On (*Date*) 6. July 2005

KLAUS STRIEWSKI NOTAR IN LEVERKUSEN

COMO NOTARIO [illegible]EXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

URNr. 1085/2005

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

1. Dr. Wolfgang Ehrenstein, geschäftsansässig in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany,

2. Dr. Ferdinand Köhler, geschäftsansässig in D - 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Germany

- bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Köln - HRB 49894 -, dass die zu 1. und 2. genannten Herren berechtigt sind, die Bayer HealthCare Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen einzeln zu vertreten.

Leverkusen, den 6. Juli 2005.

Notar

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

13 NOV 2006

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

Der Präsident des Landgerichts Köln

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von **Klaus Striewski**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des
   Notars Klaus Striewski in Leverkusen

Bestätigt

5. in Köln 6. am 12.07.2005

7. durch den Vizepräsidenten des Landgerichts Köln

8. unter Nr. 2507/05

9. Stempel 10. Unterschrift

Caliebe

Der Präsident des Landgerichts Köln

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 NOV 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Kostenberechnung
§§ 121, 154 KostO.

Wert: EUR 5.000,-

Geb. §§ 32, 45 (1)	EUR	10,-
Geb. §§ 58	EUR	13,-
Geb. §150	EUR	33,-
Umsatzsteuer		
§ 151a, 16 %	EUR	5,28
Zus.	EUR	38,28

gez.: Striewski, Notar

TRADUCCIÓN OFICIAL 171/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **BAYER HEALTHCARE AG** EMPRESA DOMICILIADA EN **51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA, POR LA PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 05,029,757 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 5 DE ABRIL DE 2005 y** OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO (DATO EN BLANCO). FIRMA ILEGIBLE. CERTIFICACIÓN NOTARIAL (EMPRESA)

El notario abajo firmante certifica que la firma precedente de FERDINAND KÖHLER, DIRECCIÓN COMERCIAL : D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA Y DE WOLFGANG EHRENSTEIN, DIRECCIÓN COMERCIAL: D-51368 LEVERKUSEN, BAYERWERK, ALEMANIA, son auténticas, y que el signatario actúa en el cargo de (dato en blanco) de la compañía BAYER HEALTHCARE AG, una empresa actualmente existente y constituida de acuerdo con las leyes de ALEMANIA y que su dirección es 51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA. Además que el signatario tiene la facultad para otorgar este documento.

El notario público está enterado y certifica los datos anteriores.

Después de examinar el registro comercial del juzgado de Colonia, Sección B 49894.

El notario público certifica que la compañía BAYER HEALTHCARE AG, a que se refiere este certificado es empresa activa y es una persona jurídica actualmente existente.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 NOV 2006
JUAN MANUEL ROJAS GOMEZ MEDINA

Expedido y firmado en Leverkusen, Alemania, el 6 de julio de 2005. Nota de apostilla número 2507/05 del 12 de julio de 2005.

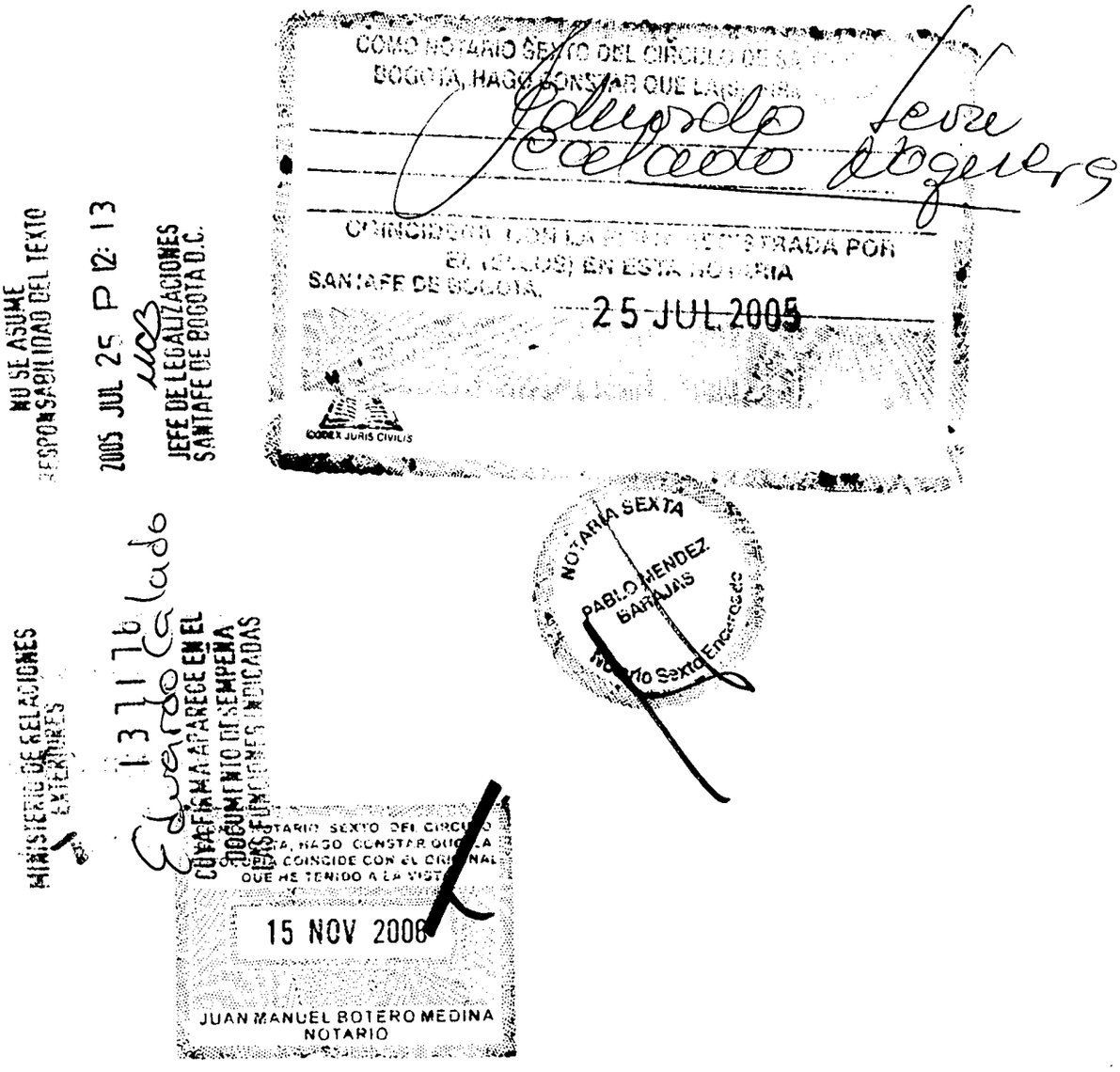
Firmado (ilegible)

COLO-14033-841-014-9

WPCL002G ID 6941

Bogotá, 22 de julio de 2005.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 1976


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 JUL 25 P 12: 13
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COINCIDE CON LA
EXHIBIDA POR
EL (LA) (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA,
25 JUL 2005
CODEX JURIS CIVILIS
NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS
Notario Sexto Encargado
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
13776
COMPARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
COPIA, HAGO CONSTAR QUE LA
COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VIST
15 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No. 10859
de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

A continuación de un documento de Traspaso, Representación y Poder, escrito en español e inglés, por medio del cual Bayer HealthCare AG, domiciliada en 51368 Leverkusen, Alemania, ratifica la solicitud de patente No. 05.029.757 presentada por EMILIO FERRERO el 5 de abril 2005, y nombra a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Hay dos firmas ilegibles.

Sigue certificación en español e inglés de la existencia de la compañía y de las firmas de los señores Köhler y Ehrenstein, representantes legales de Bayer HealthCare AG, domiciliada en Leverkusen, Alemania. Dada y firmada en Leverkusen, Alemania, el 06.julio 2005 por el notario de Leverkusen, Klaus Striewski.. Hilo y oblea notarial.

Protocolo notarial No. 1085/2005

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mi por los señores

1. Wolgang Ehrensten, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania
2. Dr. Ferdinand Köhler, con domicilio comercial en 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Alemania

-a quienes conozco en persona-.

SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE TUVO A LA VISTA
15 NOV 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Certifico por haber tenido a la vista el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Colonia - HRB 49894-, que los señores mencionados en los puntos 1 y 2 están facultados, en calidad de apoderados, para representar a la firma Bayer HealthCare Aktiengesellschaft domiciliada en Leverkusen.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

Fdo.: firma ilegible

Notario

Leverkusen, 6 de julio 2005

(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el **notario Klaus Striewski**

3. Actuando en calidad de **notario**

4. Lleva el sello del notario **Klaus Striewski, notario en Leverkusen**

Certificado

5. en Colonia 6. el 12.07.2005

7 por el Presidente del Tribunal Regional de Colonia

8. bajo el No 2507/05

9. Sello 10. Firma

El Presidente del Tribunal Regional de Colonia Fdo.: firma ilegible

Costas

(ilegible)

Total 38,28

Fdo.: Striewski

COMO NOTARIO SEXTO (6) DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 NOV 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de julio 2005

C.1983

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolucion No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

137175

Luz Amaga

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 25 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA FIRMA(S) DE CONCORDIA CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (LA)(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA, 25 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO FERNANDEZ DE SANTOS
Encargado

JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

15 NOV 2006

Le A 34 122-Ausland Gra/by/NT

Oxazolidinonas substituidas y su uso

La presente invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. En especial la presente invención se refiere a nuevos derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación así como a su uso como principio activo en medicamentos.

La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo mediante el cual se pueden "sellar" de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. De este modo puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una herida vascular se realiza esencialmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. En esto intervienen numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, tan pronto se activa, transforma al siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada resulta la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se forma un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que confluyen en una ruta de reacción final común. A este respecto el factor Xa, que se forma a partir

de la proenzima factor X, desempeña un papel clave, pues une ambas rutas de coagulación. La serinaproteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. La trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina, una substancia coagulante gelatinosa fibrosa. Además de ello, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos que contribuye igualmente de forma notable a la hemostasis.

El mantenimiento de la hemostasis normal - entre hemorragia y trombosis - está sujeto a un complejo mecanismo de regulación. La activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede producir la formación de trombos o embolias locales en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Esto puede conducir a enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas; estas enfermedades se denominan en lo sucesivo también colectivamente como enfermedades tromboembólicas. Además de esto, una hipercoagulabilidad - sistémica - puede conducir en una coagulopatía de consumo a la

coagulación intravascular diseminada.

Estas enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los paises industriales (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 199 y sigs., entrada "Blutgerinnung"; Römpp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, páginas 259 y sigs.).

Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir substancias para la inhibición o prevención de la coagulación sanguínea, presentan diversos, frecuentemente gravosos, inconvenientes. Un método de tratamiento o profilaxis eficiente de las enfermedades tromboembólicas resulta en la práctica por consiguiente muy dificil e insatisfactorio.

Para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se utiliza una heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a las propiedades farmacocinéticas más adecuadas actualmente se prefiere ciertamente cada vez más la heparanina de bajo peso molecular; sin embargo, tampoco así pueden evitarse los inconvenientes conocidos descritos más adelante que presenta la terapia con heparina. Así, la heparina es

oralmente inactiva y posee solamente un tiempo de semivida comparativamente bajo. Puesto que la heparina inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación resulta una actividad no selectiva. Además de esto existe un elevado riesgo de hemorragia, en especial pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto intestinal y esto puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 610, entrada "Heparin"; Römpp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, entrada "Heparin").

Una segunda clase de anticoagulantes la representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen pertenecen por ejemplo las 1,3-indanodionas, pero ante todo compuestos como la warfarina, el fenprocoumon, el dicumarol y otros derivados de la cumarina, que inhiben en el hígado de forma no selectiva la síntesis de distintos productos que son factores de coagulación dependientes de la vitamina K característicos. Pero debido al mecanismo de acción, la actividad tiene lugar solo muy lentamente (tiempo de latencia hasta el comienzo del efecto de 36 a 48 horas). Los compuestos pueden aplicarse ciertamente por vía oral, pero debido al elevado riesgo de hemorragia y del estrecho índice terapéutico es necesario un costoso

ajuste personal y observación del paciente. Además de esto, se han descrito otros efectos secundarios como trastornos intestinales, caida del cabello y necrosis cutánea (Pschyrembel, Klinishes Wörterbuch, 257ª edición, 1994, Walter de Gruyter Verlag, página 292 y sigs., entrada "Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª edición, VCH Verlagsgessellschaft, Weinheim, 1985-1996, entrada "Vitamin K").

Recientemente se ha descrito un nuevo principio terapéutico para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de este nuevo principio terapéutico es la inhibición del factor Xa (véanse los documentos WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; y J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, *93*, 203; F. Al-Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1988**, *3*, 223; F. Al-Obeidi, J.A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9*, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, *23*, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, *3*, 189; B.-Y. Zhu, R.M. Scarborough, Curr Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs **1999**, *1(1)*, 63). A este respecto se ha indicado que diversos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, son activos como inhibidores del factor Xa en

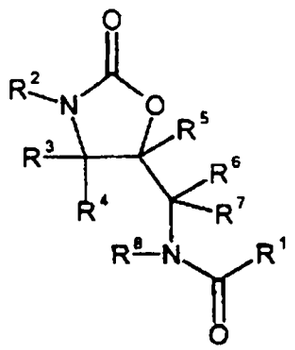
modelos animales.

Es ahora objetivo de la presente invención proporcionar nuevas substancias para combatir enfermedades que presenten un amplio espectro terapéutico.

En especial deben ser adecuadas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas y obviar a este respecto - al menos parcialmente - los inconvenientes expuestos anteriormente del estado de la técnica, entendiéndose por el término de "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención en especial enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar nuevos anticoagulantes que inhiban con mayor selectividad el factor de coagulación sanguínea Xa y que puedan evitar de este modo - al menos parcialmente - los problemas de los métodos terapéuticos para enfermedades tromboembólicas conocidas del estado de la técnica.

Son por consiguiente objeto de la presente invención oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

así como sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

Son preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; amino; aminometilo; alquilo C_1-C_8, que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_6; imidazolinilo; $-C(=NH)NH_2$; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o

hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 9 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, mono o bicíclico, dado el caso benzocondensado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S-, $-SO_2-$ o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{13}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; hidroxialquilcarbonilo C_1-C_4; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{26}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso

substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{26})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{26} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alcanoílo C_1-C_4, carbamoílo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

y/o

R^{27} y R^{26} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$ o $-COR^{33}$,

en el que

R^{33} significa alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alcanoil C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6, alquilo C_1-C_8, que dado el caso puede estar substituido con fenilo o acetilo, arilo C_6-C_{14}, heteroarilo C_5-C_{10}, trifluorometilo, tetrahidrofuranilo o butirolactona,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

Son igualmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-

tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, amino, aminometilo o alquilo C_1-C_8, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_8 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{26}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclóalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4, arilcarbonilo C_6-C_{14}, heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}, alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente

aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

Son especialmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_8, preferiblemente metilo, puediendo estar el resto alquilo C_1-C_8 a su vez dado el caso mono o poli substituido con halógeno, preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; -C($NR^{27}R^{26}$)=NR^{29}; -CO$NR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

Son preferidos en particular a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa 2-tiofeno, que dado el caso puede estar substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene un átomo de nitrógeno y dado el caso otro heteroátomo y/o hetero-miembro de cadena de la serie de S, SO, SO_2 y O; o hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2 y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo,

ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{26} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

R^{27} y R^{26} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4,

alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_4,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

Son muy especialmente preferidos a este respecto compuestos de fórmula general (I),

en la que

R^1 representa 2-tiofeno, que está substituido en la posición 5 con un resto del grupo de cloro, bromo, metilo o trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

en el que:

el resto "A" representa fenileno;

el resto "D" representa un heterociclo saturado de 5 a 6 eslabones,

que puede estar enlazado a través de un átomo de nitrógeno con "A",

que posee directamente adyacente al átomo de

nitrógeno de enlace un grupo carbonilo y

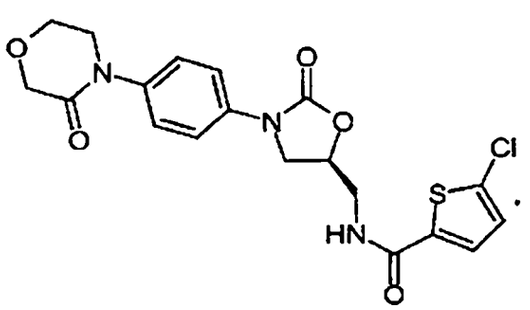
en el que un carbono miembro del anillo puede estar remplazado por un heteroátomo de la serie de S, N y O;

pudiendo estar el grupo "A" anteriormente definido dado el caso mono o disubstituido en la posición meta respecto al enlace con la oxazolidinona con un resto del grupo de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo o ciano,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 representan hidrógeno,

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

Es igualmente muy especialmente preferido a este respecto el compuesto de la fórmula siguiente



y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

En especial, en los compuestos de la fórmula general (I) anterior el resto

R^1 puede representar tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; amino; alquilo C_1-C_8, que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_8; imidazolinilo; -C(=NH)NH_2; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

Preferiblemente, en los compuestos de la fórmula general (I) anterior el resto

R^1 puede representar tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_8, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_8, preferiblemente el resto metilo, a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

En los compuestos de la fórmula general (I) anterior los restos

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan en especial hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4, con muy especial

preferencia hidrógeno.

El resto R^2, es decir el resto orgánico, puede escogerse en especial entre los grupos substituyentes indicados a continuación:

En los compuestos de fórmula general (I) el resto R^2 puede representar en especial un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significifica 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de

3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 ó 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y

pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, -$C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y -$NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están

unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e

independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

Son especialmente preferidos compuestos de fórmula general (I) en los que el resto

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; $N\text{-}R^{11}$ o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 ó 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 ó 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y

pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, -$C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y -$NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; -OH; -OCH_3; =NR^{16}; -NH_2; -$N(CH_3)_2$; -$C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y metilo,

pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; -$NR^{16}R^{17}$ y -$C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e

independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

Igualmente en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede representar un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$, en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo, y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o heteromiembros de cadena de la serie de N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

Además, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S-, o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisustituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi, $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{26})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{26}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{26}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y $-C(NR^{27}R^{26})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{26} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{26} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones

con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula general (I) en los que el resto

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 ó 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_5-C_6; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

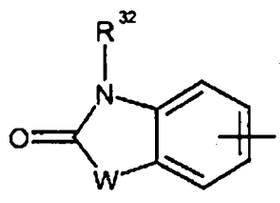
y/o

R^{27} y R^{26} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

Igualmente en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede representar un grupo de la siguiente fórmula:



,

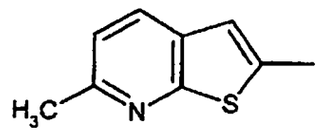
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

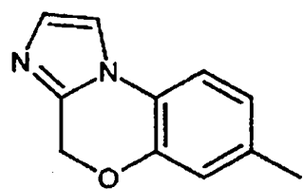
Además, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede ser un grupo de la siguiente fórmula:



Finalmente, en los compuestos de fórmula general (I) el resto

R^2 puede ser un grupo de la siguiente fórmula:



Hasta ahora las oxazolidinonas están descritas esencialmente solo como antibióticos, ocasionalmente también como inhibidores de la MAO y como antagonistas del fibrinógeno (revisión: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patentes **1999**, *9* (5), 625), pareciendo ser esencial para la actividad antibacteriana un grupo 5-

[acil-aminometilo] pequeño (preferentemente 5-[acetil-aminometilo]).

Las aril- y heteroarilfeniloxazolidinonas substituidas en las que en el átomo de N del anillo de oxazolidinona puede estar enlazado un resto fenilo mono o polisubstituido y que en la posición 5 del anillo de oxazolidinona pueden presentar un resto no substituido de N-metil-2-tiofencarboxamida, así como su uso como substancias con actividad antibacteriana son conocidas por las publicaciones de patente de los Estados Unidos US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 y US-A-5 565 571.

Además, son conocidas oxazolidinonas que contienen benzamidina como productos intermedios sintéticos en la síntesis de inhibidores del factor Xa o de antagonistas del fibrinógeno (documentos WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Los compuestos conforme a la invención de fórmula general (I) pueden, dependiendo del patrón de substitución, existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto y su imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como también a sus mezclas respectivas. Las formas racémicas pueden separarse de modo conocido, al igual que los

diastereómeros, en los componentes estereoisómeros unitarios.

Además, determinados compuestos de fórmula general (I) pueden presentarse en formas tautómeras. Esto es conocido para el técnico en la materia y tales compuestos caen igualmente dentro del alcance de la invención.

Sales fisiológicamente inocuas, es decir, sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser sales de los compuestos conforme a la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos. Preferiblemente son sales con ácidos inorgánicos como por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico, o sales con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos, como por ejemplo el ácido acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, fumárico, málico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico o metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o naftalenodisulfónico.

También pueden denominarse sales farmacéuticamente aceptables sales con bases habituales, como por ejemplo sales de metales alcalinos (p.ej. sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p.ej. sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas del amoniaco, o de aminas orgánicas como por ejemplo la dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina o

metilpiperidina.

Como "hidratos" se designan conforme a la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula general (I) anterior que forman en estado sólido o líquido por hidratación con agua un compuesto molecular (solvato). En los hidratos, las moléculas de agua se adicionan además de por fuerzas de valencia por fuerzas intermoleculares, en especial por enlaces de puentes de hidrógeno. Los hidratos sólidos contienen el agua en forma de la llamada agua de cristalización en relaciones estequiométricas, no debiendo ser las moléculas de agua equivalentes en lo que respecta a su estado de enlace. Son ejemplos de hidratos los sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente también se consideran los hidratos de sales de los compuestos conforme a la invención.

Como "profármacos" se designan conforme a la invención aquellas formas de los compuestos de la fórmula general (I) anterior que de por sí pueden ser biológicamente activas o inactivas, pero que pueden transformarse en la correspondiente forma biológicamente activa (por ejemplo metabólicamente, solvolíticamente o de otro modo).

Halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo. Preferiblemente son cloro o flúor.

Alquilo C_1-C_6 representa un resto alquilo de cadena

lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alquilo con menos átomos de carbono como p.ej. alquilo C_1-C_6 y alquilo C-C_1. En general es válido que alquilo C_1-C_4 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. en alquilsulfonilo, hidroxi alquilo, hidroxialquilcarbonilo, alcoxi-alquilo, alcoxicarbonil-alquilo, alcanoilalquilo, aminoalquilo o alquilaminoalquilo.

Cicloalquilo C_3-C_7 representa un resto alquilo cíclico de 3 a 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos cicloalquilo con menos átomos de carbono como p.ej. cicloalquilo C_3-C_5. Son preferidos ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. cicloalcanoílo.

Alquenilo C_2-C_6 representa en el marco de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado

de 2 a 6 átomos de carbono. Es preferido un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado de 2 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alcoxi C_1-C_6 representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, n-heptoxi y n-octoxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcoxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcoxi C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_4. En general es válido que alcoxi C_1-C_4 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. alcoxi-alquilo, alcoxicarbonil-alquilo y alcoxicarbonilo.

Mono- o di-(alquil C_1-C_4)aminocarbonilo representa un grupo amino que está unido a través de un grupo carbonilo y que presenta uno o dos substituyentes alquilo de cadena lineal o ramificados iguales o distintos de respectivamente 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino y N-t-butil-N-metilamino.

Alcanoílo C_1-C_6 representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que en la posición 1 lleva un átomo de óxigeno unido por doble enlace. A modo de ejemplo son de mencionar: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, i-butirilo, pivaloílo, n-hexanoílo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoílo con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoílo C_1-C_5, alcanoílo C_1-C_4 y alcanoílo C_1-C_3. En general es válido que alcanoílo C_1-C_3 es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. cicloalcanoílo y alcanoilalquilo.

Cicloalcanoílo C_3-C_7 representa un resto cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono como el definido anteriormente que está unido a través de un grupo carbonilo.

Alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi representa un resto alcanoiloximetiloxi de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: acetoximetiloxi, propionoximetiloxi, n-butiroximetiloxi, i-butiroximetiloxi, pivaloiloximetiloxi, n-hexanoiloximetiloxi. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos alcanoiloximetiloxi con menos átomos de carbono como p.ej. alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi. En general es válido que

alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi es el preferido.

Arilo C_6-C_{14} representa un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antracenilo. De esta definición derivan análogamente los correspondientes grupos arilo con menos átomos de carbono como p.ej. arilo C_6-C_{10}. En general es válido que arilo C_6-C_{10} es el preferido.

De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. arilcarbonilo.

Heteroarilo C_5-C_{10} o un heterociclo aromático de 5 a 10 eslabones con hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, O, N y/o NO (N-óxido) representa un hidrocarburo heteroaromático mono o bicíclico que está unido a través de un átomo de carbono del anillo del hidrocarburo heteroaromático, dado el caso también a través de un átomo de nitrógeno del anillo del hidrocarburo heteroaromático. A modo de ejemplo son de mencionar: piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizinilo, indolilo, benzo[b]tienilo, benzo[b]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. De esta definición derivan

análogamente los correspondientes heterociclos con menor tamaño de anillo, como p.ej. heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones. En general es válido que son preferidos los heterociclos aromáticos de 5 ó 6 eslabones como p.ej. piridilo, piridilo-N-óxido, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

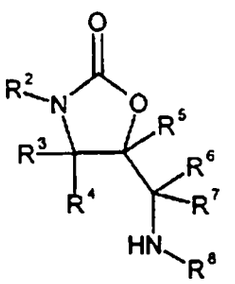
De esta definición deriva también el significado de los correspondientes componentes de otros substituyentes más complejos como p.ej. heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}.

Un heterociclo de 3 a 9 eslabones saturado o parcialmente insaturado, mono o bicíclico, dado el caso benzocondensado, con hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y/o O representa un heterociclo que puede contener uno o varios dobles enlaces, que puede ser mono o bicíclico, en el que un anillo de benceno puede estar condensado a dos átomos de carbono adyacentes del anillo y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno del anillo. A modo de ejemplo son de mencionar: tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolinilo-N-óxido, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo y ciclohexilo. Son preferidos piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

De esta definición derivan análogamente los correspondientes ciclos de menor tamaño de anillo, como p.ej. ciclos de 5 a 7 eslabones.

Es también objeto de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención, en el que o bien según una alternativa del procedimiento

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general (II)

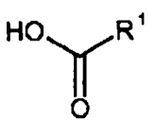


(II),

en la que

los restos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



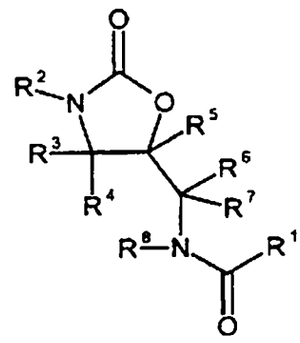
(III),

en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)



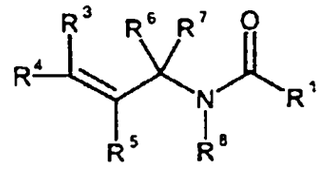
(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

o bien según una alternativa del procedimiento

[B] Se transforman compuestos de fórmula general (IV)

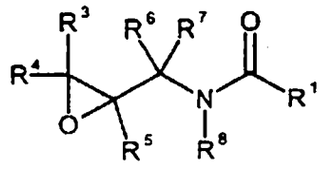


(IV),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general (V)



(V),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

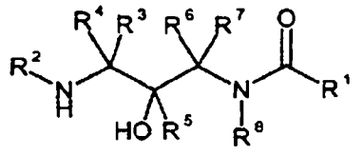
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \textbf{(VI)},$$

en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



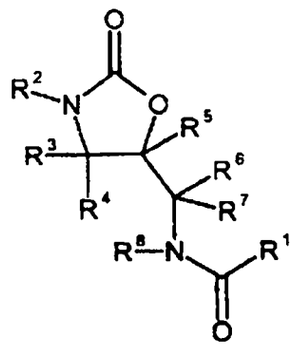
(VII),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen los significados anteriormente indicados,

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de

hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a continuación una oxidación con un oxidante selectivo para formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede realizarse a continuación una amidinación de este grupo ciano por métodos convencionales,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo BOC protector de amino en la molécula, puede realizarse a continuación la eliminación de este grupo BOC protector de amino por métodos convencionales,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de

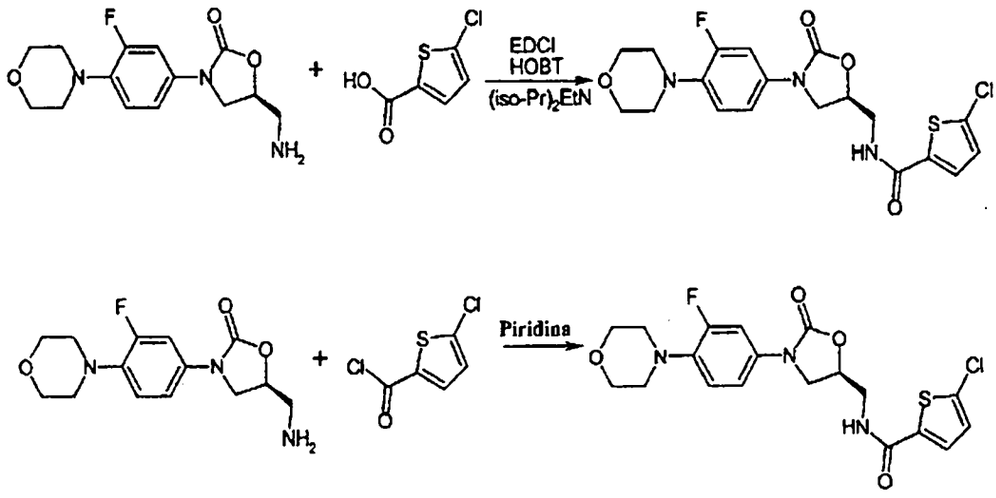
este modo presente un resto anilina o bencilamina en la molécula, puede realizarse a continuación una transformación de este grupo amino con distintos reactivos como ácidos carboxílicos, anhidridos de ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos, isocianatos, cloruros de ácidos sulfónicos o halogenuros de alquilo, para obtener los correspondientes derivados

y/o

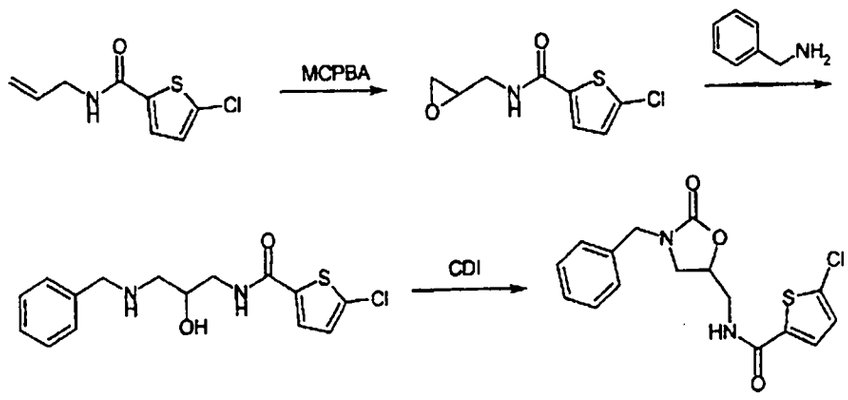
en donde, tanto en la alternativa [A] del procedimiento como también en la alternativa [B] del procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un anillo de fenilo en la molécula, puede realizarse a continuación una reacción con ácido clorosulfónico y una subsiguiente transformación con aminas para formar las correspondientes sulfonamidas.

Los procedimientos conforme a la invención pueden ilustrarse con el siguiente esquema de fórmulas:

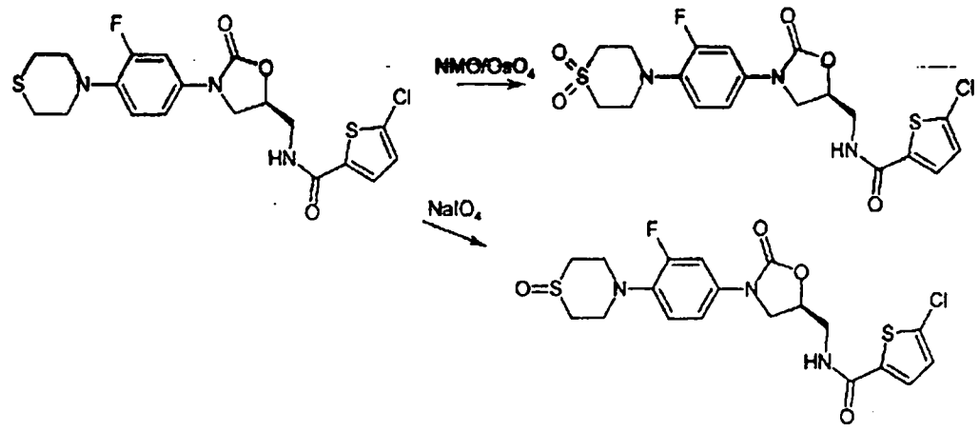
[A]



[B]



El paso de oxidación anteriormente descrito que dado el caso se realiza puede ilustrarse a modo de ejemplo con el siguiente esquema de fórmulas:



Como disolvente para el procedimiento anteriormente descrito son adecuados a este respecto disolventes orgánicos inertes bajo las condiciones de reacción. A estos pertenecen hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetileno o tricloroetileno, éteres, como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano o ciclohexano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, piridina, hexametilfosforotriamida o agua.

Es igualmente posible utilizar mezclas de los disolventes anteriormente indicados.

Como reactivos de activación o acoplamiento para el

procedimiento anteriormente descrito son adecuados a este respecto los reactivos utilizados habitualmente para ello, por ejemplo la N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida·HCl, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el 1-hidroxi-1H-benzotriazol·H_2O y similares.

Como bases son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como por ejemplo el hidróxido sódico o potásico o carbonatos alcalinos como el carbonato sódico o potásico o el metanolato sódico o potásico, el etanolato sódico o potásico o el terc-butilato potásico, o amidas como la amida de sodio, la bis-(trimetilsilil)amida de litio o la diisopropilamida de litio o aminas como la trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, 4-N,N-dimetilaminopiridina o piridina.

La base puede utilizarse a este respecto en una cantidad de 1 a 5 mol, preferiblemente de 1 a 2 mol referida respectivamente a 1 mol de los compuestos de fórmula general (II).

Las reacciones se llevan a cabo en un intervalo de temperaturas de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo.

Las reacciones pueden realizarse a presión normal, elevada o reducida (p.ej en el intervalo de 0,5 a 5 bar).

En general se trabaja a presión normal.

Como oxidantes selectivos adecuados tanto para la preparación de los epóxidos como también para la oxidación que dado el caso se realiza a sulfona, sulfóxido o N-óxido se consideran por ejemplo el ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), el peryodato sódico, el N-metilmorfolina-N-óxido (NMO), el ácido monoperoxiftálico o el tetróxido de osmio.

En lo que respecta a la preparación de los epóxidos se utilizan las condiciones de preparación habituales para ello.

En lo que respecta a las condiciones más detalladas del procedimiento para la oxidación que dado el caso se realiza a sulfona, sulfóxido o N-óxido puede remitirse a la siguiente bibliografía: M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680 así como al documento WO-A-97/10223.

Además se remite a los Ejemplos 14 a 16 expuestos en la parte experimental.

La amidinación que dado el caso se realiza se lleva a cabo en condiciones habituales. Para más detalles puede remitirse a los Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147.

Los compuestos de fórmulas generales (II), (III), (IV) y (V) son conocidos de por sí por el técnico en la materia o pueden prepararse por métodos habituales. Para las oxazolidinonas, en especial las 5-(aminometil)-2-oxooxazolidinas necesarias, véanse los documentos WO-A-

98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; y J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S.J. Brickner y col., J. Med. Chem., **1996**, *39*, 673; W.A. Gregory y col., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención presentan un valioso espectro de actividad farmacológica no previsible y son por ello especialmente adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - actúan especialmente como anticoagulantes y pueden utilizarse por consiguiente en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Por "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención cuentan en especial enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

Además, los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos

excluidos de protección de producto por renuncia - son igualmente adecuados para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

Finalmente, se consideran igualmente los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - para la profilaxis y/o tratamiento de la aterosclerosis y la artritis, y además de ello igualmente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y del cáncer.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - actúan especialmente como inhibidores selectivos del factor de coagulación Xa y no inhiben también, o solo a concentraciones claramente más elevadas, otras serinaproteasas como la trombina, plasmina o tripsina.

Como "selectivo" se designa en el marco de la presente invención a aquellos inhibidores del factor Xa de la coagulación sanguínea en los que los valores CI_{50} para la inhibición del factor Xa respecto a los valores CI_{50} para la inhibición de otras serinaproteasas, en especial de la trombina, plasmina y tripsina, son alrededor de 100 veces, preferiblemente alrededor de 500 veces, en especial alrededor de 1.000 veces, menores, en donde en lo que

respecta a los métodos de ensayo para la selectividad se remite a los métodos de ensayo de los Ejemplos A-1)a.1) y a.2) descritos más adelante.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - pueden utilizarse además para impedir la coagulación *ex vivo*, p.ej. en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

Son por consiguiente objeto de la presente invención oxazolidinonas de fórmula (I) que en especial tienen una actividad inesperada, intensa y selectiva de inhibición del factor Xa, siendo esto también válido para los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia.

Son por consiguiente también otro objeto de la presente invención medicamentos y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I) conforme a la invención junto con uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacéuticamente inocuos y utilizables para las indicaciones anteriormente citadas.

Además la presente invención se refiere a un procedimiento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades del cuerpo humano o animal, en especial de

las enfermedades anteriormente indicadas utilizando los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia.

Además la presente invención comprende también un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea in vitro, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa, caracterizado porque se añaden los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia.

Para la administración de los compuestos conforme a la invención se consideran todas las formas de administración habituales. Preferiblemente la administración se realiza por via oral, lingual, sublingual, bucal, rectal o parenteral (es decir eludiendo el tracto intestinal, o sea intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intracutánea, subcutánea, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular). Son especialmente adecuadas la administración oral e intravenosa. Es muy especialmente preferida la administración oral, en lo que radica otra ventaja frente a la terapia de enfermedades tromboembólicas conocida del estado de la técnica.

Los nuevos principios activos de fórmula general (I) pueden transformarse de modo conocido en las formulaciones

habituales, como comprimidos, grageas, píldoras, granulados, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, utilizando vehículos o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A este respecto el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente a una respectiva concentración de aproximadamente 0,1 a 95% en peso, preferiblemente de 0,5 a 90% en peso, en especial de 1 a 85% en peso de la mezcla total, es decir en cantidades que sean suficientes para conseguir la amplitud de dosificación indicada.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros caso deben sobrepasarse los límites superiores anteriormente indicados. En el caso de la administración de cantidades mayores puede ser recomendable dividir estas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Las formulaciones se preparan por ejemplo cortando el principio activo con disolventes y/o vehículos, dado el caso utilizando emulsionantes y/o dispersantes,

pudiéndose utilizar p.ej. en el caso de la utilización de agua como diluyente dado el caso disolventes orgánicos como diluyente coadyuvante.

En general ha mostrado ser ventajoso en la administración intravenosa administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg, en especial de aproximadamente 0,1 a 8 mg/kg de peso corporal, para la consecución de resultados eficaces.

En general ha mostrado ser ventajoso en la administración oral administrar cantidades de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg, en especial de aproximadamente 0,5 a 8 mg/kg de peso corporal, para la consecución de resultados eficaces.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros caso deben sobrepasarse los límites superiores anteriormente indicados. En el caso de la administración de cantidades

mayores puede ser recomendable dividir estas, concretamente en varias tomas individuales a lo largo del día o como infusión permanente.

Los compuestos de fórmula general (I) conforme a la invención - incluidos también los compuestos excluidos de protección de producto por renuncia - se caracterizan frente a los preparados habituales para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas especialmente porque mediante la inhibición selectiva del factor Xa se consigue una mayor amplitud terapéutica. Esto significa para los pacientes un menor riesgo de hemorragias y para el médico que los trata un mejor ajuste del paciente. Además se produce - debido al mecanismo - un comienzo más rápido del efecto. Pero ante todo los compuestos conforme a la invención permiten una forma de administración oral, en lo que radica otra ventaja de la terapia con los compuestos conforme a la invención.

La presente invención se ilustra con los ejemplos siguientes que sin embargo no limitan en caso alguno la invención.

Ejemplos

A. Valoración de la actividad fisiológica

1. Métodos de ensayo generales

Las especialmente ventajosas propiedades de los compuestos conforme a la invención pueden determinarse mediante los siguientes métodos.

a) Descripción del ensayo (in vitro)

a.1) Medición de la inhibición del factor Xa

La actividad enzimática del factor Xa (FXa) humano se determinó mediante la reacción de un substrato cromógeno específico del FXa. En ella el factor Xa se desprende del substrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se realizaron como sigue en placas de microvaloración.

Las substancias de ensayo se disolvieron en DMSO a distintas concentraciones y se incubaron a 25°C durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en tampón tris 50 mmol/l [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], NaCl 150 mmol/l, BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, pH = 8,3). Como control se utilizó DMSO puro. A continuación se añadió el substrato cromógeno (150 µmol/l de Pefachrome® FXa de la firma Pentapharm). Después de 20 minutos de incubación a 25°C se determinó la extinción a 405 nm. Las extinciones de las preparaciones de ensayo con substancia de ensayo se compararon con las de las preparaciones de

control sin substancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores CI_{50}.

a.2) Determinación de la selectividad

Para el análisis de la inhibición selectiva del FXa se estudió el efecto inhibitorio de las substancias de ensayo sobre otras serinaproteasas humanas como la trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de la trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disolvieron estas enzimas en tampón tris (100 mmol/l, $CaCl_2$ 20 mmol/l, pH = 8,0) y se incubaron durante 10 minutos con substancia de ensayo o disolvente. A continuación se inició la reacción enzimática adicionando el correspondiente substrato cromógeno específico (Chromozym Thrombin® de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® de la firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® de la firma Boehringer Manhheim), y se determinó la extinción después de 20 minutos a 405 nm. Todas las determinaciones se realizaron a 37°C. Las extinciones de las preparaciones de ensayo con substancia de ensayo se compararon con las muestras de control sin substancia de ensayo y a partir de estas comparaciones se calcularon los valores CI_{50}.

a.3) Determinación de la actividad anticoagulante

La actividad anticoagulante de las substancias de ensayo se determinó in vitro en plasma humano. Para ello

se extrajo sangre humana utilizando solución 0,11 molar de citrato sódico como receptor en una relación de mezcla citrato sódico/sangre 1/9. La sangre inmediatamente después de la extracción se mezcló bien y se centrifugó durante 10 minutos a aprox. 2000 g. El sobrenadante se retiró con pipeta. El tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, prueba de Quick) se determinó en presencia de distintas concentraciones de substancia de ensayo o del correspondiente disolvente con un estuche de ensayo comercial (Neoplastin® de la firma Boehringer Mannheim). Los compuestos de ensayo se incubaron durante 10 minutos a 37°C con el plasma. A continuación se provocó la coagulación añadiendo tromboplastina y se determinó el momento del comienzo de la coagulación. Se determinó la concentración de substancia de ensayo que causaba una duplicación del tiempo de protrombina.

b) Determinación de la actividad antitrombótica (in vivo)

b.1) Modelo de comunicación arteriovenosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) con un peso de 200-250 g con una solución de rompun/ketavet (12 mg/kg/50 mg/kg). La formación del trombo se provocó en una comunicación arteriovenosa conforme al método descrito por Christopher N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. Para ello

se dejaron exentas la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha. Se dispuso una comunicación extracorpórea mediante un tubo flexible de polietileno (PE 60) de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este tubo de polietileno estaba unido en el centro con otro tubo flexible de polietileno (PE 160) de 3 cm de largo que contenía para la generación de una superficie trombógena un hilo de nailon cardado y dispuesto formando un lazo. La circulación extracorpórea se manuvo durante 15 minutos. Entonces se retiró la comunicación e inmediatamente se midió el hilo de nailon con el trombo. El peso en vacío del hilo de nailon se determinó antes del comienzo del ensayo. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos antes de disponer el circuito extracorpóreo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1: Actividad antitrombótica en modelo de comunicación arteriovenosa (en rata) tras toma oral o intravenosa

Ejemplo	**DE_{50} [mg/kg] p.o.**	**DE_{50} [mg/kg] i.v.**
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

b.2) Modelo de trombosis arterial (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La arteria carótida izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo arterial mediante una lesión vascular mecánica conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la arteria carótida exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. A continuación se

redujo adicionalmente el flujo sanguíneo mediante una pinza dispuesta alrededor de la arteria carótida distalmente al segmento vascular lesionado. Se retiró la pinza proximal, se cerró la herida y después de 4 horas se abrió de nuevo para retirar el segmento vascular lesionado. El segmento vascular se abrió longitudinalmente y se retiró el trombo del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

b.3) Modelo de trombosis venosa (en rata)

Se narcotizaron ratas macho en ayunas (raza: HSD CPB:WU) como se ha descrito anteriormente. Las ratas pesaban de media aproximadamente 200 g. La vena yugular izquierda se dejó exenta (aprox. 2 cm). Se indujo la formación de un trombo venoso mediante una lesión vascular mecánica conforme al método descrito por K. Meng y col., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. Para ello la vena yugular exenta se estranguló obstruyendo el flujo sanguíneo, se enfrió a -12°C durante 2 minutos en una acanaladura metálica y para la estandarización del tamaño del trombo se comprimió simultáneamente con un peso de 200 g. Se abrió de nuevo el

flujo sanguíneo y se cerró la herida. Después de 4 horas se abrió de nuevo la herida para retirar los trombos del segmento vascular lesionado. Inmediatamente se determinó el peso en húmedo de los trombos. Las substancias de ensayo se administraron a los animales despiertos al comienzo del ensayo o bien intravenosamente a través de la vena de la cola o bien oralmente mediante sonda esofágica.

B Ejemplos de preparación

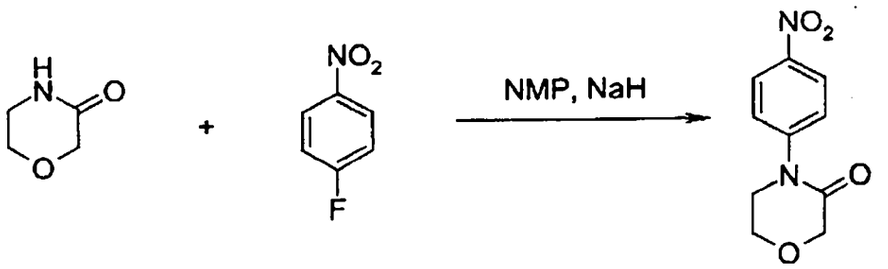
Compuestos de partida

La síntesis de la 3-morfolinona está descrita en el documento US 5 349 045.

La síntesis de la N-(2,3-epoxipropil)ftalimida está descrita en J.-W. Chern y col., Tetrahedron Lett. **1988**, *39*, 8483.

Las anilinas substituidas pueden obtenerse p.ej. haciendo reaccionar 4-fluoronitrobenceno, 2,4-difluoronitrobenceno o 4-cloronitrobenceno con las correspondientes aminas o amidas en presencia de una base. Esto puede realizarse también utilizando catalizadores de Pd como $Pd(OAc)_2$/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 2035) o cobre (Renger, Synthesis **1985**, 856; Aebischer y col., Heterocycles **1998**, *48*, 2225). Igualmente pueden transformarse en primer lugar hidrocarburos aromáticos halogenados sin grupo nitro en las amidas correspondientes para nitrarlos a continuación en la posición 4 (documento US3279880).

I. 4-(4-Morfolin-3-onil)nitrobenceno



Se disolvieron en 2 l de N-metilpirrolidona (NMP) 2 mol (202 g) de morfolin-3-ona (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188). Entonces, en el transcurso de 2 h se procedió a la adición a porciones de 88 g (2,2 nol) de hidruro sódico (al 60% en parafina). Tras la finalización del desprendimiento de hidrógeno se añadieron gota en el transcurso de 1 h enfriando a temperatura ambiente 282 g (2 mol) de 4-fluoronitrobenceno y la mezcla de reacción se siguió agitando durante la noche. A continuación se eliminaron por destilación a 12 mbar y 76°C 1,7 l del volumen de líquido, el residuo se vertió sobre 2 l de agua y esta mezcla se extrajo dos veces con sendos 1 l de acetato de etilo. Tras el lavado de las fases orgánicas reunidas con agua se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a vacío. La purificación se realizó por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) y subsiguiente cristalización en acetato de etilo. El producto, 78 g como sólido de incoloro a parduzco, se obtuvo con un rendimiento del 17,6% del teórico.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,86 (m, 2H, CH_2CH_2), 4,08 (m, 2H, CH_2CH_2), 4,49 (s, 2H, CH_2CO), 7,61 (d, 2H, ^3J = 8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2H, ^3J = 8,95 Hz, CHCH)

EM (I.r.%) = 222 (74, M^+), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 63 (32), 50

(25)

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno

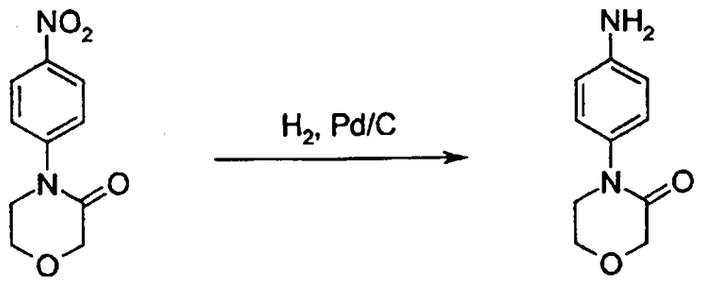
4-(N-Piperidonil)nitrobenceno

3-Fluoro-4-(N-piperidonil)nitrobenceno

4-(N-Pirrolidonil)nitrobenceno

3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)nitrobenceno

II. 4-(4-Morfolin-3-onil)anilina



Se disolviewron en un autoclave en 200 ml de tetrahidrofurano 63 g (0,275 mol) de 4-(4-morfolin-3-onil)nitrobenceno, se mezclaron con 3,1 g de Pd/C (al 5%) y se hidrogenaron durante 8 h a 70°C y a una presión de hidrógeno de 50 bar. Tras filtración del catalizador el disolvente se eliminó por destilación a vacío y el producto se purificó por cristalización en acetato de etilo. El producto, 20 g como sólido de incoloro a parduzco, se obtuvo con un rendimiento del 37,6% del

teórico.

La purificación puede realizarse también por cromatografía en gel de sílice con hexano/acetato de etilo.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,67 (m, 2H, CH_2CH_2), 3,99 (m, 2H, CH_2CH_2), 4,27 (s, 2H, CH_2CO), 6,68 (d, 2H, ^3J = 8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2H, ^3J = 8,71 Hz, CHCH)

EM (I.r.%) = 192 (100, M^+), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

Análogamente se sintetizaron los siguientes compuestos:

3-Fluoro-4-(4-morfolin-3-onil)anilina

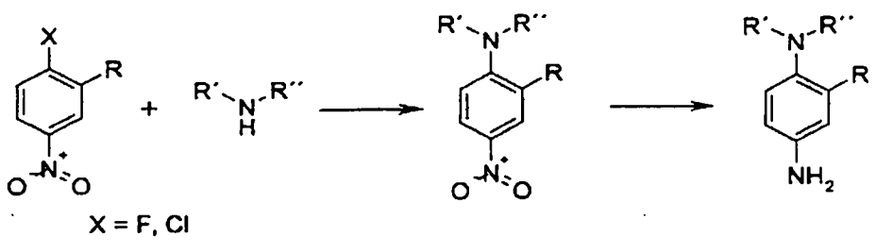
4-(N-Piperidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-piperidonil)anilina

4-(N-Pirrolidonil)anilina

3-Fluoro-4-(N-pirrolidonil)anilina

Método general para la síntesis de anilinas 4-substituidas por reacción de 1-fluoro-4-nitrobencenos y 1-cloro-4-nitrobencenos con aminas primarias o secundarias y reducción subsiguiente



X = F, Cl

Se disuelven cantidades equimolares del fluoronitrobenceno o cloronitrobenceno y de la amina en dimetilsulfóxido o acetonitrilo (solución 0,1 M a 1 M) y se agitan durante una noche a 100°C. Tras enfriamiento a TA la mezcla de reacción se diluye con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. En la mezcla de reacción se forma un precipitado, entonces este se filtra y se lava con éter o acetonitrilo. Si se encuentra también producto en las aguas madre este se procesa como se ha descrito con éter y agua. Los productos brutos pueden purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/ciclohexano y diclorometano/etanol).

Para la reducción subsiguiente se disuelve el nitrocompuesto en metanol, etanol o mezclas etanol/diclorometano (solución 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbón (al 10%) y se agita durante una noche a presión normal bajo hidrógeno. Entonces se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

Como alternativa también puede utilizarse como reductor polvo de hierro. En este caso el nitrocompuesto se disuelve en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y se

añaden a 90°C a porciones en el transcurso de 10-15 min seis equivalentes de polvo de hierro y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético). Tras 30 min más a 90°C se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa por extracción con acetato de etilo y solución de sosa caústica 2 N. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de partida:

III-1. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinato de terc-butilo

EM(ESI): m/z(%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC(Método 4): tr = 2,79 min.

III-2. 1-(4-Aminofenil)-3-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 220 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,59 min.

III-3. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 220 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,57 min.

III-4. 1-(4-Aminofenil)-4-piperidinona

EM(ESI): m/z(%) = 191 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,64 min.

III-5. 1-(4-Aminofenil)-L-prolinamida

EM(ESI): m/z(%) = 206 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,72 min.

III-6. [1-(4-Aminofenil)-3-piperidinil]metanol

EM(ESI): m/z(%) = 207 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

III-7. [1-(4-Aminofenil)-2-piperidinil]metanol

EM(ESI): m/z(%) = 207 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,59 min.

III-8. 1-(4-Aminofenil)-2-piperidincarboxilato de etilo

EM(ESI): m/z(%) = 249 (M+H, 35), 175(100);

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

III-9. [1-(4-Aminofenil)-2-pirrolididinil]metanol

EM(ESI): m/z(%) = 193 (M+H, 45);

HPLC(Método 4): tr = 0,79 min.

III.10 4-(2-Metilhexahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenilamina

Partiendo de 2-metilhexahidro-2H-pirrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., y col.; J. Heterocyclic. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

EM(ESI): m/z(%) = 220 (M+H, 50), 171(100);

HPLC(Método 4): tr = 0,54 min.

III-11. 4-(1-Pirrolidinil)-3-(trifluorometil)anilina

EM(ESI): m/z(%) = 231 (M+H, 100);

HPLC(Método 7): tr = 3,40 min.

III-12. 3-Cloro-4-(1-pirrolidinil)anilina

EM(ESI): m/z(%) = 197 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,78 min.

III-13. 5-Amino-2-(4-morfolinil)benzamida

EM(ESI): m/z(%) = 222 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

III-14. 3-Metoxi-4-(4-morfolinil)anilina

EM(ESI): m/z(%) = 209 (M+H, 100);

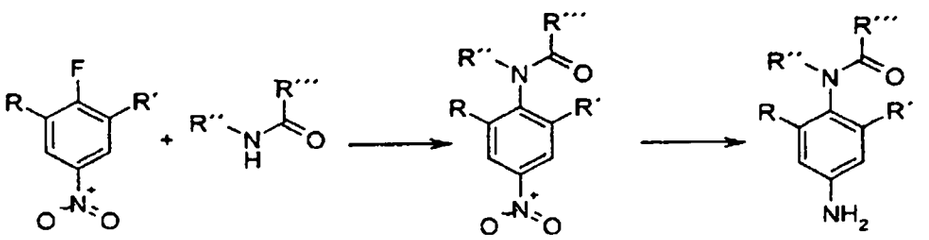
HPLC(Método 4): tr = 0,67 min.

III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morfolinil)fenil]etanona

EM(ESI): m/z(%) = 221 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

Método general para la síntesis de anilinas 4-substituidas por reacción de 1-fluoro-4-nitrobencenos con amidas y reducción subsiguiente



Se disulve la amida en DMF y se mezcla con 1,5 equivalentes de terc-butilato potásico. La mezcla se agita durante 1 h a TA, entonces se añaden a porciones 1,2 equivalentes del 1-fluoro-4-nitrobenceno. La mezcla de

reacción se agita durante la noche, se diluye con éter o acetato de etilo y se lava con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol).

Para la reducción subsiguiente se disuelve el nitrocompuesto en etanol (solución 0,01 M a 0,5 M), se mezcla con paladio sobre carbón (al 10%) y se agita durante una noche a presión normal bajo hidrógeno. Entonces se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

Como alternativa también puede utilizarse como reductor polvo de hierro. En este caso el nitrocompuesto se disuelve en ácido acético (solución 0,1 M a 0,5 M) y se añaden a 90°C a porciones en el transcurso de 10-15 min seis equivalentes de polvo de hierro y agua (0,3 a 0,5 veces el volumen de ácido acético). Tras 30 min más a 90°C se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se procesa por extracción con acetato de etilo y solución de sosa caústica 2 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. El producto bruto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice

(mezclas diclorometano/etanol) o HPLC preparativa en fase inversa (mezclas acetonitrilo/agua).

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos de partida:

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-2-pirrolidona

EM(ESI): m/z(%) = 245 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,98 min.

IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluorometil)fenil]-3-morfolinona

EM(ESI): m/z(%) = 261 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,54 min.

IV-3. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-3-morfolinona

EM(ESI): m/z(%) = 227 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 1,96 min.

IV-4. 4-(4-Amino-2-metilfenil)-3-morfolinona

EM(ESI): m/z(%) = 207 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,71 min.

IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morfolinil)benzonitrilo

EM(ESI): m/z(%) = 218 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 1,85 min.

IV-6. 1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-pirrolidona

EM(ESI): m/z(%) = 211 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,27 min.

IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-morfolinona

Partiendo de 2-fluoro-13-dimetil-5-nitrobenceno (Bartoli y col., J. Org. Chem., 1975, *40*,872):

EM(ESI): m/z(%) = 221 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,77 min.

IV-8. 4-(2,4-Diaminofenil)-3-morfolinona

Partiendo de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno

EM(ESI): m/z(%) = 208 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 0,60 min.

IV-9. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-2-metil-3-morfolinona

Partiendo de 2-metil-3-morfolinona (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, *79*, 188);

EM(ESI): m/z(%) = 241 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,27 min.

IV-10. 4-(4-Amino-2-clorofenil)-6-metil-3-morfolinona

Partiendo de 6-metil-3-morfolinona (EP 350 002);

EM(ESI): m/z(%) = 241 (M+H, 100);

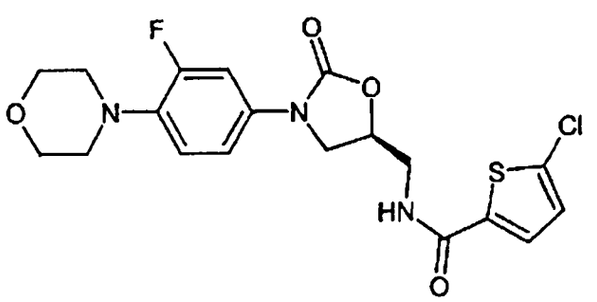
HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplos de síntesis

Los ejemplos siguientes 1 a 13, 17 a 19 y 36 a 57 se refieren a la variante [A] del procedimiento.

Ejemplo 1

Síntesis de 5-Cloro-N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



Se disolvieron en 9,9 ml de DMF (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase S.J. Brickner y col., J. Med, Chem. **1996**, *39*, 673) (0,45 g, 1,52 mmol), ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,25 g, 1,52 mmol) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol, hidrato (HOBT) (0,3 g, 1,3 equivalentes). Se añadieron 0,31 g (1,98 mmol, 1,3 equivalentes) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota a temperatura ambiente 0,39 g (0,53 ml, 3,05 mmol, 2 equivalentes) de diisopropilamina (DIEA). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron 2 g de gel

de sílice y la mezcla se evaporó a vacío a sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con un gradiente de tolueno-acetato de etilo. Se obtuvieron 0,412 g (61,5% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión (p.f.) de 197°C.

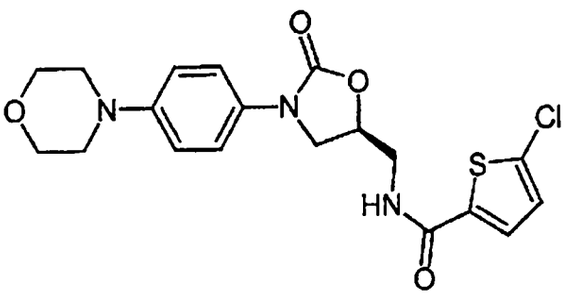
R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,29 (reactante = 0,0);

EM(DCI) 440,2(M+H), patrón de Cl;

RMN-^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz) 2,95 (m, 4H), 3,6 (t, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,8 (dd, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,15-7,2 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,95 (t, 1H).

Ejemplo 2

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo análogamente a partir de 4-morfolinofenilcarbamato de bencilo a través del intermedio (5S)-5-(aminometil)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1,3-

oxazolidin-2-ona (véase Ejemplo 1).

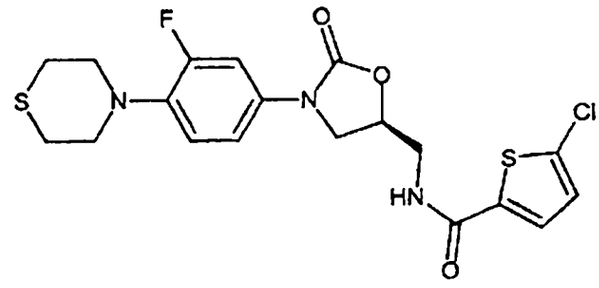
P.f.: 198°C;

Valor CI_{50} = 43 nM;

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,24.

Ejemplo 3

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase M.R. Barbachyn y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680).

P.f.: 193°C;

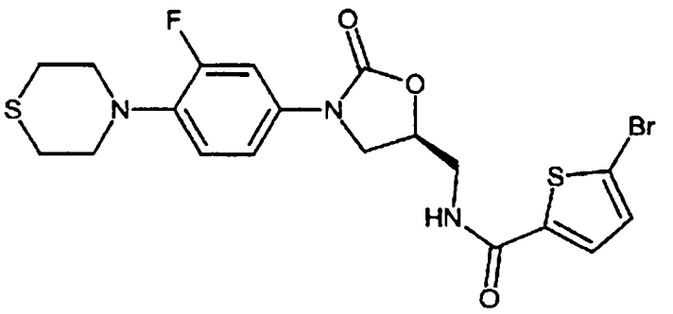
Rendimiento: 82%;

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,47 (reactante = 0,0).

Ejemplo 4

5-Bromo-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-

il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

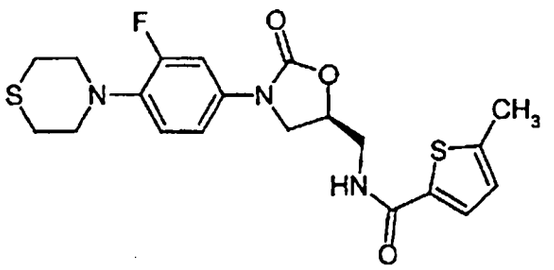


Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico.

P.f.: 200°C.

Ejemplo 5

N-{(5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-metil-2-tiofencarboxamida

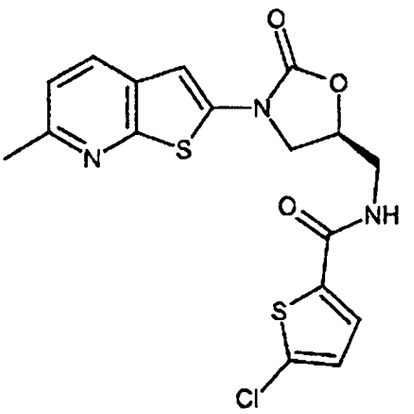


Se obtuvo análogamente a partir de ácido 5-metiltiofen-2-carboxílico.

P.f.: 167°C

Ejemplo 6

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

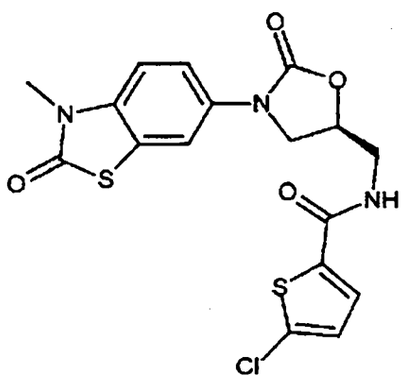


Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(6-metiltieno[2,3-b]piridin-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-785 200).

P.f.: 247°C.

Ejemplo 7

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

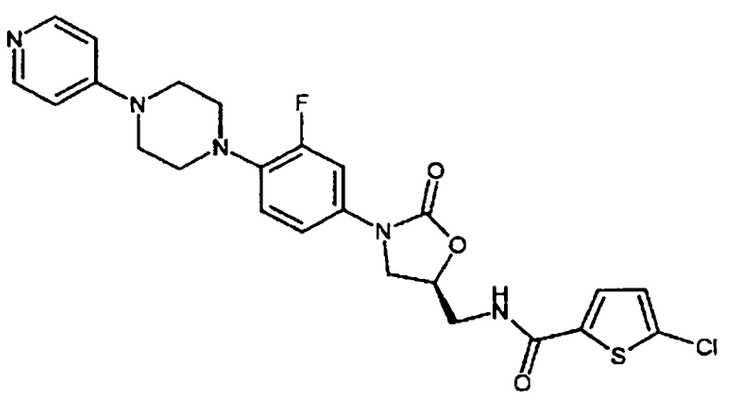


Se obtuvo análogamente a partir de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-1,3-benzotiazol-2(3H)-ona (para su preparación véase EP-A-738 726).

P.f.: 217°C

Ejemplo 8

5-Cloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

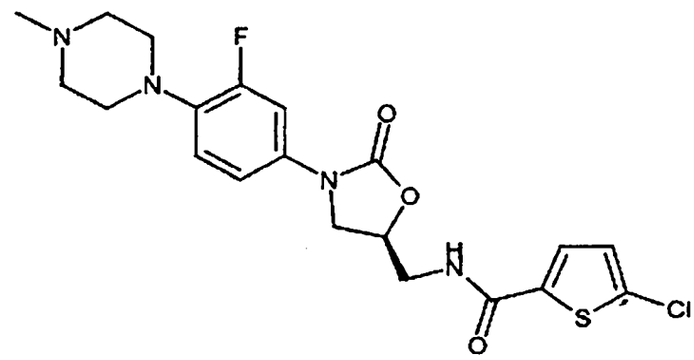


Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-piridinil)piperazino]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (preparación análogamente a como en J.A. Tucker y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

EM(ESI) 516(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 9

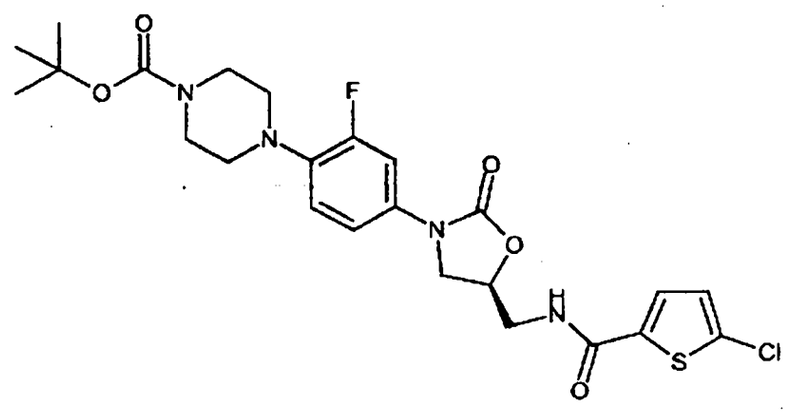
5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazino)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Ejemplo 10

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



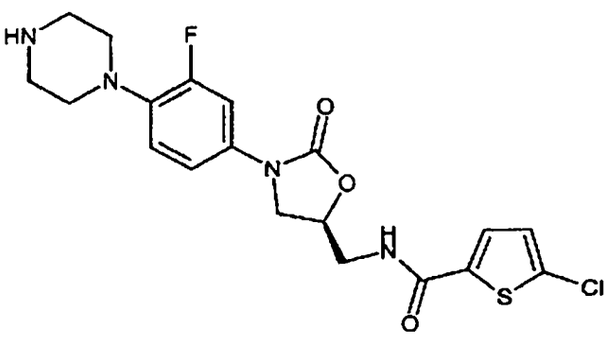
Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-[3-fluoro-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento WO-A-93/23384 ya citado).

P.f.: 184°C;

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,42.

Ejemplo 11

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



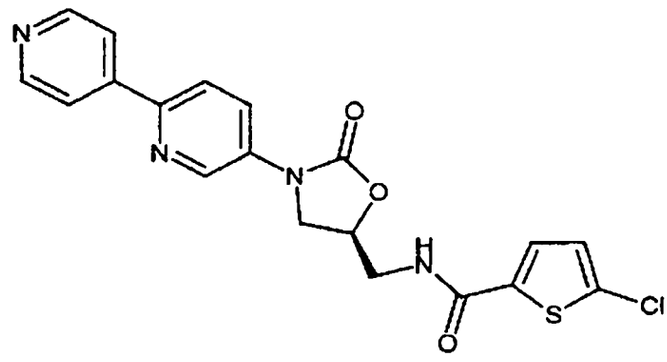
Se obtuvo por reacción del compuesto del Ejemplo 12 con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno.

Valor CI_{50} = 140 nM;

RMN-^{1}H [d_6-DMSO]: 3,01-3,25 (m, 8H), 3,5-3,65 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,05-4,2 (m, 1H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 9,0 (t, 1H).

Ejemplo 12

5-Cloro-N-[((5S)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



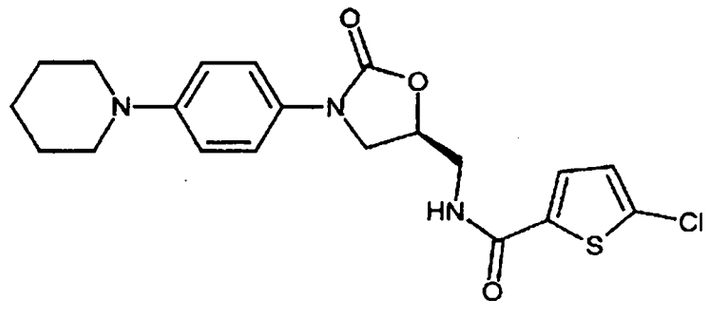
Se obtuvo análogamente a partir de (5S)-5-(aminometil)-3-(2,4'-bipiridinil-5-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento EP-A-789 026).

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:2) = 0,6;

EM(ESI) 515(M+H), patrón de Cl.

Ejemplo 13

5-Cloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinofenil]-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



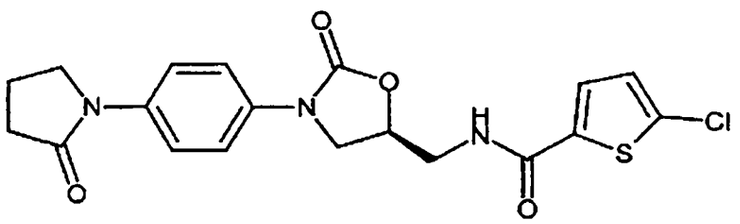
Se obtuvo análogamente a partir de 5-(hidroximetil)-3-(4-piperidinofenil)-1,3-oxazolidin-2-ona (para su preparación véase el documento DE 2708236) tras mesilación, reación con ftalimida potásica, hidrazinólisis y reacción con ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico.

R_f(SiO_2, acetato de etilo/tolueno 1:1) = 0,31;

P.f.: 205°C.

Ejemplo 17

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo a partir de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona (para su preparación véase Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) análogamente al esquema de síntesis conocido (véase S.J. Brickner y col., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) tras reacción con cloruro de benciloxicarbonilo, reacción subsiguiente con R-butirato de glicidilo, mesilación, reacción con ftalimida potásica, hidrazinólisis en metanol y reacción con ácido 5-

clorotiefen-2-carboxílico para llegar finalmente a la 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida. La 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida obtenida de este modo presentó un valor CI_{50} = 4 nM (método de ensayo para el valor CI_{50} conforme al Ejemplo A-1.a.1) anteriormente descrito "medición de la inhibición del Factor Xa").

P.f.: 229°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,05 (reactante = 0,0);

EM(ESI): 442,0 (21%, M+Na, patrón de Cl), 420,0 (72%, M+H, patrón de Cl), 302,3 (12%), 215 (52%), 145 (100%);

RMN-^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz) 2,05 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,77-3,85 (m, 3H), 4,15 (t, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Los pasos individuales de la síntesis anteriormente descrita del Ejemplo 17 con los respectivos precursores son como sigue:

Se mezclaron lentamente a -20°C 4 g (22,7 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona y 3,6 ml (28,4 mmol) de N,N-dimetilanuilina en 107 ml de tetrahidrofurano con 4,27 g (25,03 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se agitó

durante 30 minutos a -20°C y a continuación se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente. Se añadieron 0,5 l de acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con 0,5 l de solución saturada de NaCl. La fase orgánica separada se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se frotó con dietiléter y se filtró con succión. Se obtuvieron 5,2 g (73,8% del teórico) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo en forma de cristales beige claro con un punto de fusión de 174°C.

Se mezclaron 1,47 g (16,66 mmol) de alcohol isoamílico en 200 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de argón a -10°C gota a gota con 7,27 ml de una solución 2,5 M de n-butil-litio (BuLi) en hexano, siendo necesarios otros 8 ml de solución de Bu-Li para el viraje del indicador N-bencilidenbencilamina añadido. Se agitó durante 10 minutos a -10°C, se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de 4,7 g (15,14 mmol) de 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenilcarbamato de bencilo. A continuación se añadieron todavía hasta el viraje del indicador a rosa 4 ml de solución de n-BuLi. Se agitó durante 10 minutos a -78°C y se añadieron 2,62 g (18,17 mmol) de R-butirato de glicidilo y se siguió agitando durante 30 minutos a -78°C.

Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente durante la noche, se añadieron a la mezcla 200 ml de agua y se evaporó el contenido de THF a vacío. El

residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó a vacío. El residuo se frotó con 500 ml de dietiléter y los cristales que precipitaron se filtraron con succión a vacío.

Se obtuvieron 3,76 g (90% del teórico) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona con un punto de fusión de 148°C y un valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,04 (reactante = 0,3).

Se dispusieron 3,6 g (13,03 mmol) de (5R)-5-(hidroximetil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona y 2,9 g (28,67 mmol) de trietilamina en 160 ml de diclorometano a 0°C agitando. Se añadieron 1,79 g (15,64 mmol) de cloruro de metanosulfonilo agitando y se agitó durante 1,5 horas a 0°C así como 3 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo reiteradamente con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron. A continuación el residuo (1,67 g) se disolvió en 70 ml de acetontrilo, se emzcló con 2,62 g (14,16 mmol) de ftalimida potásica y se agitó en un recipiente cerrado en un horno de microondas durante 45 minutos a 180°C.

A la mezcla de reacción se le retiró el residuo insoluble por filtración, el filtrado se evaporó a vacío,

el residuo (1,9 g) se disolvió en metanol y se mezcló con 0,47 g (9,37 mmol) de hidrato de hidrazina. Se sometió a ebullición durante 2 horas, se enfrió, se mezcló con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo seis veces con un total de 2 l de cloruro de emtileno. Los extractos orgánicos reunidos de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona bruta se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a vacío.

El producto final, la 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida, se preparó disolviendo 0,32 g (1,16 mmol) de la (5S)-5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidinin-2-ona anteriormente sintetizada, ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,19 g; 1,16 mmol) e hidroxi-1H-benzotriazol-hidrato (HOBT) (0,23 g, 1,51 mmol) en 7,6 ml de DMF. Se añadieron 0,29 g (1,51 mmol) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI) y gota a gota a temperatura ambiente 0,3 g (0,4 ml; 2,32 mmol; 2 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se evaporó a vacío a sequedad, el residuo se disolvió en 3 ml de DMSO y se cromatografió por RP-MPLC con gradientes de acetonitrilo/agua/TFA al 0,5%. De las fracciones convenientes se evaporó el contenido de acetonitrilo y se filtró con succión el

compuesto precipitado. Se obtuvieron 0,19 g (39% del teórico) del compuesto deseado.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 18

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Análogamente al Ejemplo 17 a partir de 4-pirrolidin-1-il-anilina (Reppe y col., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

CI_{50} = 40 nM;

P.f.: 216°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,31 (reactante = 0,0).

Ejemplo 19

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Análogamente, a partir de N,N-dietilfenil-1,4-diamina (US-A-2 811 555; 1955) se obtuvo el compuesto 5-cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(dietilamino)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida.

CI_{50} = 270 nM;

P.f.: 181°C;

Valor R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,25

(reactante = 0,0).

Ejemplo 36

5-Cloro-N-({(5S)-3-[2-metil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 2-metil-4-(4-morfolinil)anilina (J.E. Lu Valle y col., J.Am.Chem.Soc. **1948**, *70*, 2223):

EM(ESI): m/z(%) = 436 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,77(98).

CI_{50}: 1,26 µM

Ejemplo 37

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(3-cloro-4-morfolinilofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 3-cloro-4-(4-morfolinil)anilina (H.R. Snyder y col., J.Pharm.Sci. **1977**, *66*, 1204):

EM(ESI): m/z(%) = 456 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl_2;

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,31(100).

CI_{50}: 33 nM

Ejemplo 38

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(4-morfolinilsulfonil)anilina (Adams y col., J.Am.Chem.Soc. **1939**, *61*, 2342):

EM(ESI): m/z(%) = 466 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,07(100).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 39

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(4-azetidinilsulfonil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(4-azetidinilsulfonil)anilina:

EM(DCI, NH_3): m/z(%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,10(100).

CI_{50}: 0,84 µM

Ejemplo 40

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

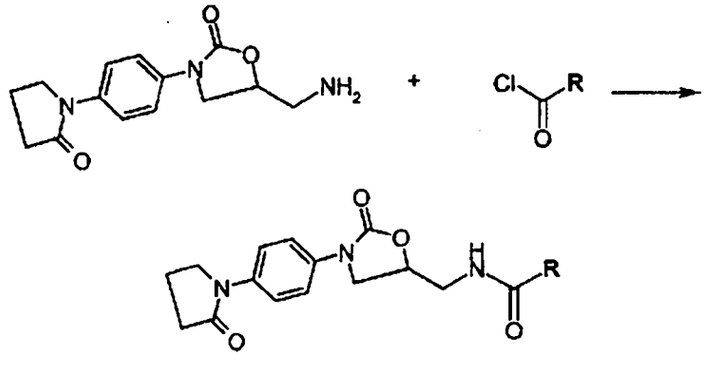
Partiendo de 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (I.K. Khana y col., J.Med.Chem. **1997**, *40*, 1619):

EM(ESI): m/z(%) = 444 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,22(100).

CI_{50}: 90 nM

Método general para la acilación de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona con cloruros de ácidos carboxílicos



Al correspondiente cloruro de ácido (2,5 eq.) se le añade gota a gota bajo argón y a temperatura ambiente una solución aprox. 1 molar de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 eq.) y piridina absoluta (aprox. 6 eq.) en diclorometano absoluto. La mezcla se agita durante aprox. 4 h a temperatura ambiente antes de añadir aprox. 5,5 eq. de PS-Trisamine (Argonaut Technologies). La suspensión se agita suavemente durante 2 h, tras diluir con diclorometano/DMF (3:1) se filtra (la resina se lava con diclorometano/DMF) y se concentra el filtrado. El producto obtenido se purifica dado el caso por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se preparó:

Ejemplo 41

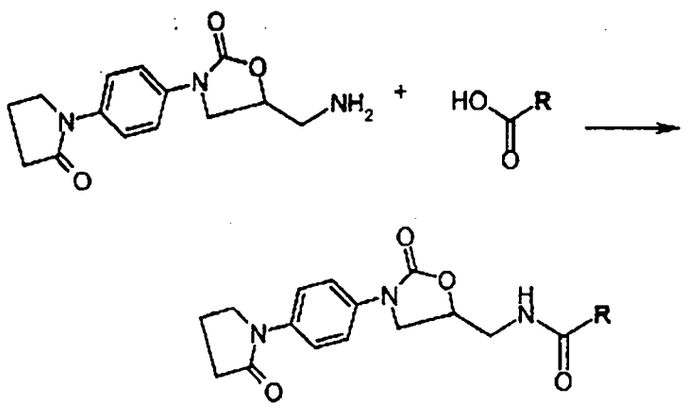
N-({2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM-LC(Método 6): m/z(%) = 386 (M+H], 100);

EM-LC: tr(%) = 3,04(100).

CI_{50}: 1,3 µM

Método general para la síntesis de derivados acilados partiendo de 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona y ácidos carboxílicos



A 2,9 eq. de carbodiimida fijada a resina (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) se les añadieron el ácido correspondiente (aprox. 2 eq.) y una mezcla de diclorometano absoluto/DMF (aprox. 9:1). Tras aprox, 15 min de agitación suave a temperatura ambiente se añadió la 5-(aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (del Ejemplo 45) (1,0 eq.) y se agita la mezcla durante la noche antes de retirar la resina por filtración (lavada después con diclorometano), y el filtrado se concentra. El producto obtenido se purifica dado el caso por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 42

5-Metil-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM-LC: m/z(%) = 400 (M+H], 100);

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,23(100).

CI_{50}: 0,16 µM

Ejemplo 43

5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

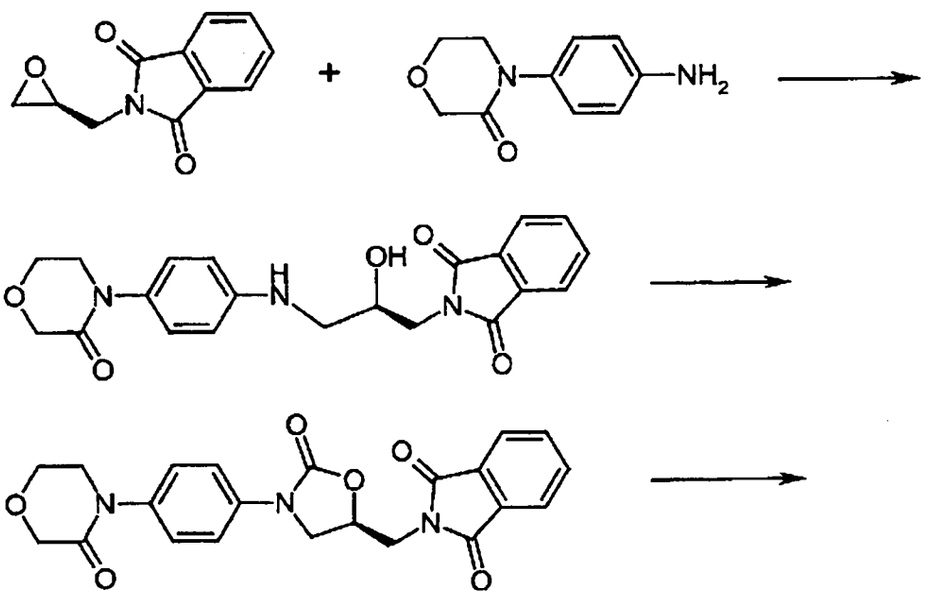
EM-LC: m/z(%) = 466 (M+H], 100);

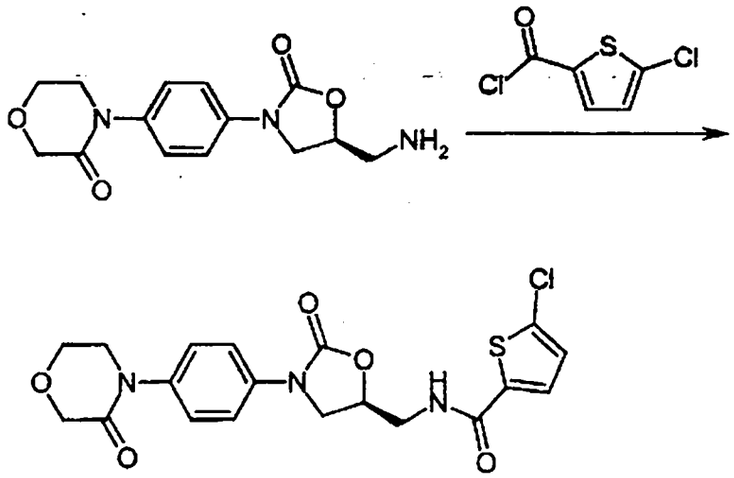
EM-LC(Método 5): tr(%) = 3,48(78).

CI_{50}: 0,014 µM

Ejemplo 43

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida





a) 2-((2R)-2-Hidroxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-amino}-propil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

Una suspensión de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (A. Gutcait y col., Tetrahedron Asym. **1996**, 7, 1641) (5,68 g, 27,9 mmol) y 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona (5,37 g, 27,9 mmol) en etanol-agua (9:1, 140 ml) se calentó a reflujo durante 14 h (el precipitado se disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado). El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó tres veces con éter dietílico y se secó. Las aguas madre reunidas se concentraron a vacío y tras añadir una segunda porción de 2-[(2S)-2-oxiranilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (2,84 g, 14,0 mmol) se suspendieron en etanol-agua (9:1, 70 ml) y se calentaron a reflujo durante 13 h (el precipitado se

disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado). El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó tres veces con éter dietílico y se secó. Rendimiento total: 10,14 g, 92% del teórico.

EM(ESI): m/z(%) = 418 ($[M+Na]^+$, 84), 396 ($[M+H]^+$, 93);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,34(100).

b) 2-({(5S)-2-Oxo-3-{4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona:

A una suspensión del aminoalcohol (3,58 g, 9,05 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se le añadió bajo argón a temperatura ambiente N,N'-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 ml) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La suspensión de reacción se agitó a 60°C durante 12 h (el precipitado se disolvió, tras algún tiempo se volvió a formar un precipitado), se mezcló con una segunda porción de N,N'-carbonildiimidazol (2,94 g, 18,1 ml) y se agitó durante 12 h más a 60°C. El precipitado (producto deseado) se separó por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó. El filtrado se concentró a vacío y se purificó más producto por cromatografía de resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,32 g, 87% del teórico.

EM(ESI): m/z(%) = 422 ($[M+H]^+$, 100);

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,37(100).

c) 5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida:

A una suspensión de la oxazolidinona (4,45 g, 10,6 mmol) en etanol (102 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente metilamina (al 40% en agua, 10,2 ml, 0,142 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró a vacío. El producto bruto se utilizó sin más purificación en la siguiente reacción.

A una solución de la amina en piridina (90 ml) se le añadió gota a gota bajo argón a 0°C cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (2,29 g, 12,7 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se mezcló con agua. Tras añadir diclorometano y separar las fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron (sulfato sódico), filtraron y concentraron a vacío. El producto deseado se purificó por cromatografía de resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol). Rendimiento total: 3,92 g, 86% del teórico.

P.f.: 232-233°C;

RMN de ^1H (DMSO-d^6, 200 Mhz): 9,05-8,90 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,93-4,75 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,91-3,79 (dd, J = 6,1 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H),

3,66 (m, 2H);

EM(ESI): m/z(%) = 436 ([M+H]$^+$, 100, patrón de Cl);

HPLC(Método 2): tr(%) = 3,60(100);

$[\alpha]^{21}_D$ = -38°(c 0,2985, DMSO); ee: 99%.

CI_{50}: 0,7 nM

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 45

5-Metil-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 831 ([2M+H]$^+$, 100, 416 ([M+H]$^+$, 66);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,65(100).

CI_{50}: 4,2 nM

Ejemplo 46

5-Bromo-N-({(5S)-2-oxo-3-{4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

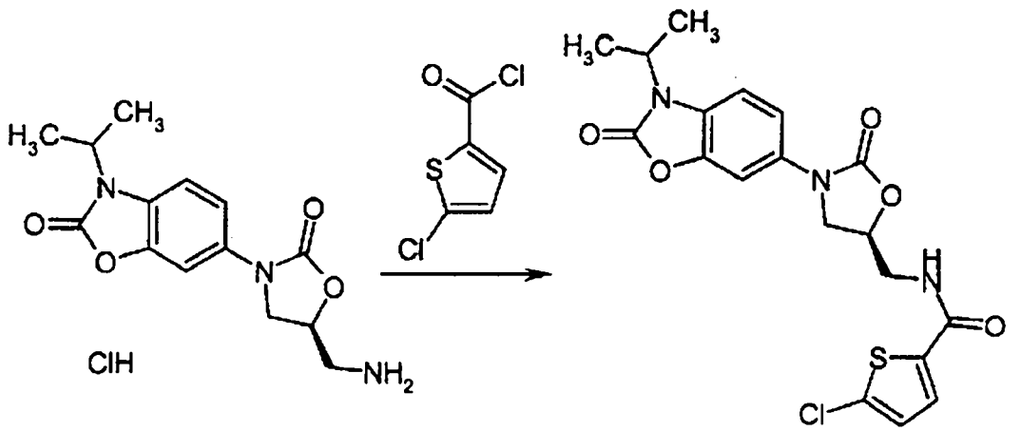
EM(ESI): m/z(%) = 480 ([M+H]$^+$, 100, patrón de Br);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,87(100).

CI_{50}: 0,3 nM

Ejemplo 47

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-2-tiofencarboxamida

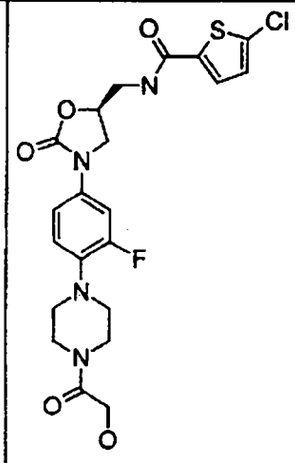
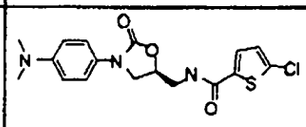
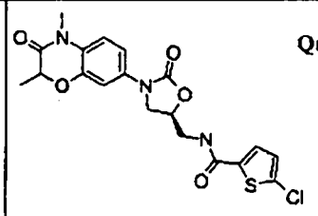
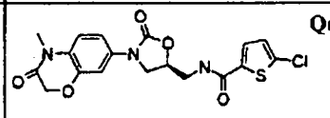
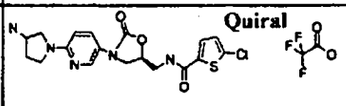
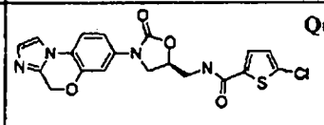


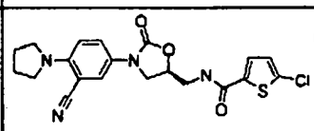
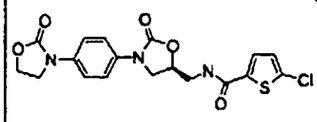
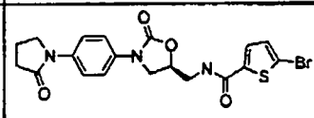
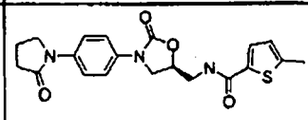
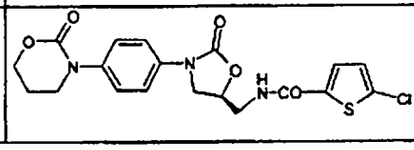
Se suspendieron 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de 6-[(5S)-5-(aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-isopropil-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (EP 738726) en 5 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,26 ml (1,83 mmol) de trietilamina y 132 mg (0,73 mmol) de cloruro del ácido 5-cloorotiofen-2-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El producto se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 50/1 a 20/1). Se obtuvieron 115 mg (43% del teórico) del compuesto deseado.

EM(ESI): m/z(%) = 436 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,78 min.

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

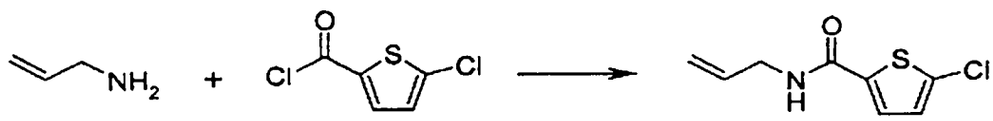
Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
48	 Quiral	210	0,12
49	 Quiral	234	0,074
50	 Quiral	195	1,15
51	 Quiral	212	1,19
52	 Quiral	160	0,19
53	 Quiral	**EM** (ESI): m/z (%) = 431 ($[M+H]^+$, 100), **Patrón de Cl**	0,74

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [μM]
54	 Quiral **a partir de 5-amino-2-pirrolidino-benzonitrilo** (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)	221	0,13
55	 Quiral **a partir de 3-(4-amino-fenil)-oxazolidin-2-ona** (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	256	0,04
56	 Quiral	218	0,004
57	 Quiral	226	0,58
58		228-230	

Los siguientes Ejemplos 20 a 30 y 58 a 139 se refieren a la variante [B] del procedimiento, describiendo los Ejemplos 20 y 21 la síntesis de precursores.

Ejemplo 20

Síntesis de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida



A una solución enfriada con hielo de 2,63 ml (35 mmol) de alilamina en 14,2 ml de piridina absoluta y 14,22 ml de THF absoluto se le añadió gota a gota cloruro del ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico (7,61 g, 42 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de concentrarla a vacío. El residuo se mezcló con agua y los sólidos se separaron por filtración. El produto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (diclorometano).

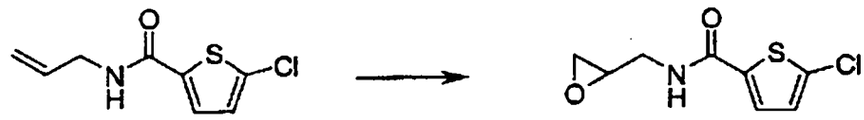
Rendimiento: 7,20 g (99% del teórico);

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 219 ($M+NH_4$, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,96(98,9).

Ejemplo 21

Síntesis de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida



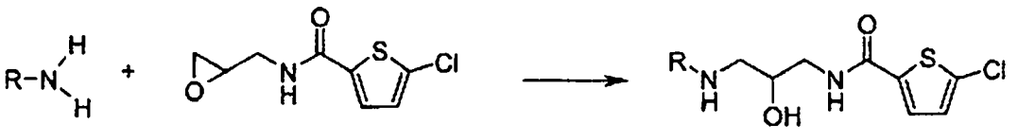
Una solución enfriada con hielo de 2,0 g (9,92 mmol) de N-alil-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 10 ml de diclorometano se mezcló con ácido meta-cloroperbenzoico (3,83 g, aprox. al 60%). La mezcla se agitó durante la noche, calentándose a temperatura ambiente, y a continuación se lavó con solución de hidrogenosulfato sódico al 10% (tres veces). La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (dos veces) y con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1).

Rendimiento: 837 mg (39% del teórico):

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 253 ($M+NH_4$, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,69(aprox. 80).

Método general para la síntesis de derivados substituidos de la N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida partiendo de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida



A una solución del derivado amina o anilina primaria (1,5 a 2,5 eq.) en 1,4-dioxano, mezclas 1,4-dioxano-agua o etanol, mezclas etanol-agua (aprox. 0,3 a 1,0 mol/l) se le añade a porciones a temperatura ambiente o a temperaturas de hasta 80°C 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida (1,0 eq.). La mezcla se agita durante 2 a 6 horas antes de concentrarla. A partir de la mezcla de reacción puede aislarse el producto por cromatografía en gel de sílice (mezclas ciclohexano-acetato de etilo, mezclas diclorometano-metanol o mezclas diclorometano-metanol-trietilamina.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 22

N-[3-(Bencilamino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 325 (M+H, 100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,87 min(97,9).

Ejemplo 23

5-Cloro-N-[3-(3-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 336 (M+H, 100);

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,04 min(100).

Ejemplo 24

5-Cloro-N-[3-(4-cianoanilino)-2-hidroxipropil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 336 (M+H, 100);

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,12 min(100).

Ejemplo 25

5-Cloro-N-{3-[4-(cianometil)anilino)-2-hidroxipropil}-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,60 min(95,4).

Ejemplo 26

5-Cloro-N-{3-[3-(cianometil)anilino)-2-hidroxipropil}-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr(%) = 3,76 min(94,2).

Ejemplo 58

4-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-bencilcarbamato de terc-butilo

Partiendo de 4-aminobencilcarbamato de terc-butilo (Bioorg. Med. Chem, Lett.; **1997**; 1921-1926):

EM(ES-pos): m/z(%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z(%) = 438 (M+H, 100) ;

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,08(100).

Ejemplo 59

4-[(3-{[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]-fenilcarbamato de terc-butilo

Partiendo de N-terc-butiloxicarbonil-1,4-fenilendiamina:

EM(ESI): m/z(%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,06(100).

Ejemplo 60

2-Hidroxi-3-{[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}-propil)carbamato de terc-butilo

Partiendo de 1-(4-aminofenil)-2-pirrolidona (Justus Liebigs Ann. Chem.; **1985**; *596;* 204):

EM(DCI, NH_3): m/z(%) = 350 (M+H, 100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,57(97).

Ejemplo 61

5-Cloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

Se calentaron a reflujo en 15 ml de etanol y 1 ml de agua durante 6 horas 800 mg (3,8 mmol) de 4-(4-amino-2-fluorofenil)-3-morfolinona y 700 mg (3,22 mmol) de 5-cloro-N-(2-oxiranilmetil)-2-tiofencarboxamida. Se evaporó a vacío, se separaron por filtración con succión los cristales precipitados tras tratamiento con acetato de etilo y por cromatografía de las aguas madres se obtuvieron 276 mg (17% del teórico) del compuesto buscado.

R_f(acetato de etilo): 0,25.

Ejemplo 62

(N-(3-Anilino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

Partiendo de anilina:

EM(DCI, NH_3): m/z(%) = 311 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,79(100).

Ejemplo 63

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona:

EM(ESI): m/z(%) = 410 ($[M+H]^+$, 50), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,58(100).

Ejemplo 64

N-[3-({4-[Acetil(ciclopropil)amino]fenil}amino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

Partiendo de N-(4-aminofenil)-N-ciclopropilacetamida:

EM(ESI): m/z(%) = 408 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,77(100).

Ejemplo 65

N-[3-({4-[Acetil(metil)amino]fenil}amino)-2-hidroxipropil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

Partiendo de N-(4-aminofenil)-N-metilacetamida:

EM(ESI): m/z(%) = 382 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,31 min.

Ejemplo 66

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (Bouchet y col.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 449:

EM(ESI): m/z(%) = 378 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 67

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-L-prolinato de terc-butilo

EM(ESI): m/z(%) = 480 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,40 min.

Ejemplo 68

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-4-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 437 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,39 min.

Ejemplo 69

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-3-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 437 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 70

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(4-oxo-1-

piperidinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 408 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 71

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-L-prolinamida

EM(ESI): m/z(%) = 423 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 72

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 424 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,43 min.

Ejemplo 73

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 424 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 74

1-{4-[(3-{[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}-2-hidroxipropil)amino]fenil}-2-piperidincarboxilato de etilo

EM(ESI): m/z(%) = 466 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,02 min.

Ejemplo 75

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[2-(hidroximetil)-1-

pirrolidinil]fenil}amino)propil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 410 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,48 min.

Ejemplo 76

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(2-metilhexahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 437 (M+H, 100);

HPLC(Método 5): tr = 1,74 min.

Ejemplo 77

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(1-pirrolodinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 448 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,30 min.

Ejemplo 78

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(2-oxo-1-pirrolodinil)-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 462 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,50 min.

Ejemplo 79

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 444 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,26 min.

Ejemplo 80

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[4-(3-oxo-4-morfolinil-3-(trifluorometil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 478 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,37 min.

Ejemplo 81

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 424 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 82

5-Cloro-N-(3-{[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 435 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,10 min.

Ejemplo 83

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 414 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,49 min.

Ejemplo 84

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-

tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 428 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 85

5-Cloro-N-(3-{[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 438 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,84 min.

Ejemplo 86

N-(3-{[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 439 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 87

5-Cloro-N-(2-hidroxi-3-{[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]amino}propil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 426 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,32 min.

Ejemplo 88

N-(3-{[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 438 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,46 min.

Ejemplo 89

N-(3-{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 425 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,45 min.

Ejemplo 90

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 458 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 91

5-Cloro-N-(3-{[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 458 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,48 min.

Ejemplo 91 a

5-Cloro-N-[2-hidroxi-3-({4-[(3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}amino)propil)-2-tiofencarboxamida

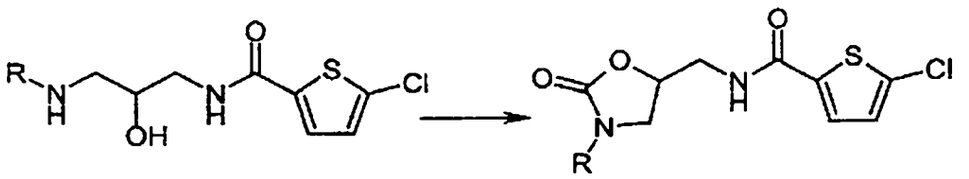
Partiendo de 4-(4-amino-bencil)-3-morfolinona (Surrey y col.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):

EM(ESI): m/z(%) = 424 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,66 min.

Método general para la síntesis de derivados de 5-

cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida 3-substituidos a partir de derivados de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida substituidos



A una solución del derivado substituido de N-(3-amino-2-hidroxipropil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (1,0 eq.) en THF absoluto (aprox. 0,1 mol/l) se le añade a temperatura ambiente carbodiimidazol (1,2 a 1,8 eq.) o un equivalente de fosgeno semejante. La mezcla se agita a temperatura ambiente o dado el caso a temperatura elevada (de hasta 70°C) durante 2 a 18 h, antes de concentrarla a vacío. El producto puede purificarse por cromatografía en gel de sílice (mezclas diclorometano-metanol o mezclas ciclohexano-acetato de etilo).

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 27

N-[(3-Bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,33 min(100).

Ejemplo 28

5-Cloro-N-{[3-(3-cianofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

EM(DCI, NH_4): m/z(%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,13 min(100).

Ejemplo 29

5-Cloro-N-({3-[4-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 376 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 4,12 min.

Ejemplo 30

5-Cloro-N-({3-[3-(cianometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 376 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 4,17 min.

Ejemplo 92

4-[5-({[5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]bencilcarbamato de terc-butilo

Partiendo del Ejemplo 58:

EM(ESI): m/z(%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,51 (98,5).

Ejemplo 93

4-[5-({[5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenilcarbamato de terc-butilo

Partiendo del Ejemplo 59:

EM(ESI): m/z(%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 4,41 (100).

Ejemplo 94

2-Oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metilcarbamato de terc-butilo

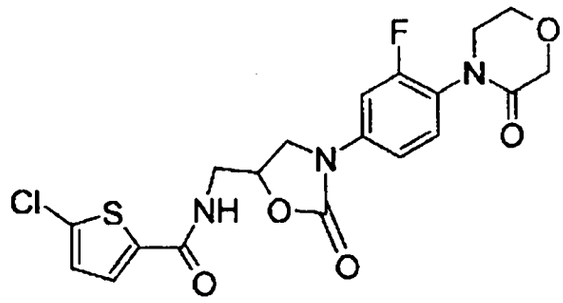
Partiendo del Ejemplo 60:

EM(DCI, NH_3): m/z(%) = 393 ($M+NH_4$, 100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,97 (100).

Ejemplo 95

5-Cloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se calentaron a reflujo durante 5 horas en 20 ml de dioxano 260 mg (0,608 mmol) de 5-cloro-N-(3-{[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]amino}-2-hidroxipropil)-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 61), 197 mg (1,22 mmol) de carbinilimidazol y 7 mg de dimetilaminopiridina. A

continuación se añadieron 20 ml de acetonitrilo y se agitó en un horno de microondas en un recipiente cerrado durante 30 minutos a 180°C. La solución se evapora en rotavapor y se cromatografía en una columna de RP-HPLC. Se obtuvieron 53 mg (19% del teórico) del compuesto buscado.

RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 3,6-3,7 (m, 4H), 3,85 (dd, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 7,19 (d, 1H, tiofeno), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, CONH).

Ejemplo 96

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

Partiendo del Ejemplo 62:

EM(ESI): m/z(%) = 359 ($[M+Na]^+$, 71), 337 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39 (100).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 97

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

Partiendo del Ejemplo 63:

EM(ESI): m/z(%) = 458 ($[M+Na]^+$, 66), 436 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,89 (100).

CI_{50}: 1,4 μM

Ejemplo 98

N-[(3-{4-[Acetil(ciclopropil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

Partiendo del Ejemplo 64:

EM(ESI): m/z(%) = 456 ($[M+Na]^+$, 55), 434 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,05 (100).

CI_{50}: 50 μM

Ejemplo 99

N-[(3-{4-[Acetil(metil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,66 min.

Ejemplo 100

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 404 (M+H, 30), 445 (M+H+MeCN, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,77 min.

Ejemplo 101

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinato de terc-butilo

EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 5,13 min.

Ejemplo 102

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-4-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,51 min.

Ejemplo 103

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3-piperidincarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,67 min.

Ejemplo 104

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H_2O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC(Método 4): tr = 3,44 min.

Ejemplo 105

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-L-prolinamida

EM(ESI): m/z(%) = 449 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,54 min.

Ejemplo 106

5-Cloro-N-[(3-{4-[3-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H, 100);

HPLC(Método 5): tr = 2,53 min.

Ejemplo 107

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H, 100);

HPLC(Método 5): tr = 2,32 min.

Ejemplo 108

1-{4-[5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-piperidincarboxilato de etilo

EM(ESI): m/z(%) = 492 (M+H, 100);

HPLC(Método 5): tr = 4,35 min.

Ejemplo 109

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 436 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,98 min.

Ejemplo 110

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 474 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 4,63 min.

Ejemplo 111

5-Cloro-N-{3-[4-[2-metilhexahidro-5H-pirrolo[3,4-d]isoxazol-5-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-i}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,56 min.

Ejemplo 112

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 488 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,64 min.

Ejemplo 113

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 470 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,41 min.

Ejemplo 114

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 504 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,55 min.

Ejemplo 115

5-Cloro-N-({3-[3-metil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-

2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,23 min.

Ejemplo 116

5-Cloro-N-({3-[3-ciano-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 461 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,27 min.

Ejemplo 117

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 440 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,72 min.

Ejemplo 118

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 454 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,49 min.

Ejemplo 119

5-Cloro-N-({3-[3,5-dimetil-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 464 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,39 min.

Ejemplo 120

N-({3-[3-(Aminocarbonil)-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 465 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,07 min.

Ejemplo 121

5-Cloro-N-({3-[3-metoxi-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 452 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,86 min.

Ejemplo 122

N-({3-[3-Acetil-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 464 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,52 min.

Ejemplo 123

N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 451 (M+H, 100);

HPLC(Método 6): tr = 3,16 min.

Ejemplo 124

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-metil-3-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 484 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,59 min.

Ejemplo 125

5-Cloro-N-({3-[3-cloro-4-(2-metil-5-oxo-4-morfolinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 484 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,63 min.

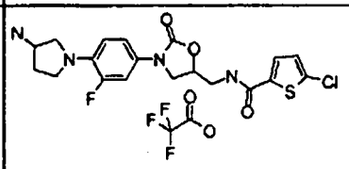
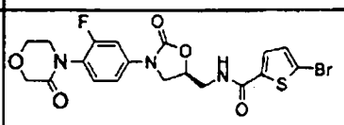
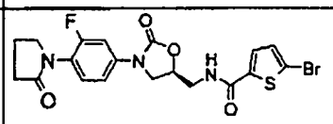
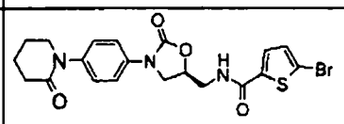
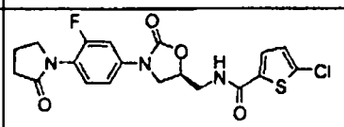
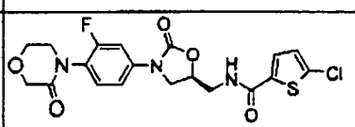
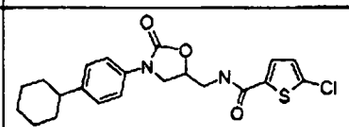
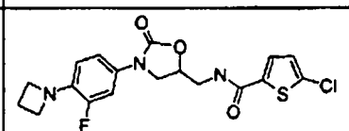
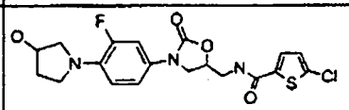
Ejemplo 125 a

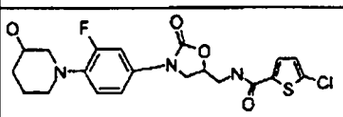
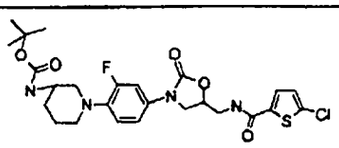
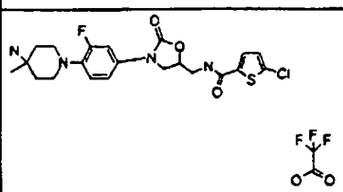
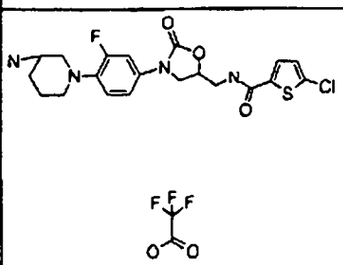
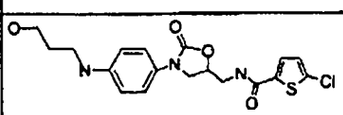
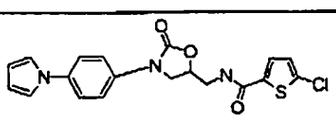
5-Cloro-N-[(2-oxo-3-{4-[3-oxo-4-morfolinil)metil]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 450 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,25 min.

A través de la ruta de la apertura epoxídica con una amina y subsiguiente ciclación a la correspondiente oxazolidinona se prepararon además los siguientes compuestos:

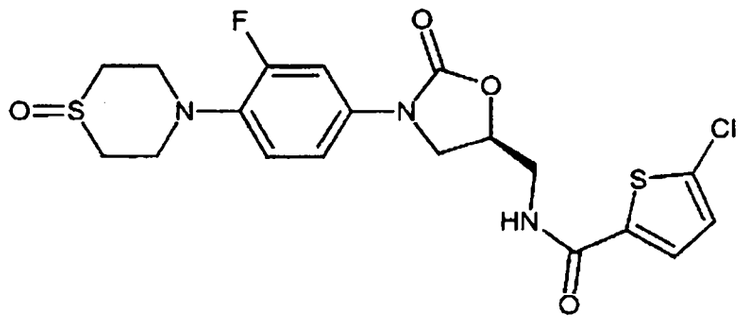
Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
126		229D	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

Ejemplo N°	Estructura	P.f. [°C]	CI_{50} [µM]
134	 a partir de 1-(4-amino-fenil)-piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Los siguientes Ejemplos 14 a 16 son ejemplos de ralización para el paso de oxidación facultativo del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

Ejemplo 14

5-Cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se añadió 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida (0,1 g, 0,22 mmol) del Ejemplo 3 en metanol (0,77 ml) a 0°C a una solución de peryodato sódico (0,05 g, 0,23 mmol) en agua (0,54 ml). A continuación se añadió 1 ml de DMF y se agitó durante 8 h a TA. Tras añadir otros 50 mg de peryodato sódico se agitó todavía durante la noche a TA. A continuación se añadieron 50 ml de agua a la mezcla de reacción y se separó el producto insoluble por filtración con succión. Tras lavar con agua y secar se obtuvieron 60 mg (58% del teórico) de

cristales.

P.f.: 257°C;

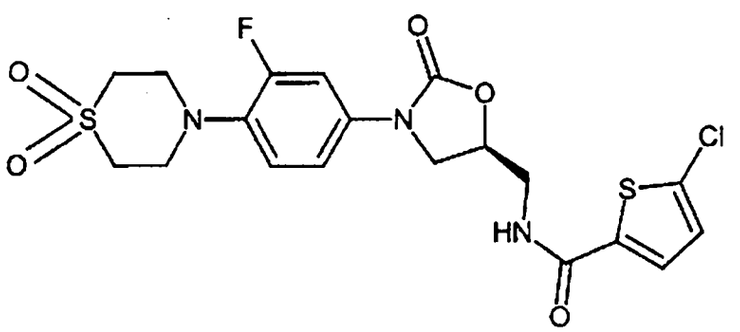
R_f(gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,54 (reactante = 0,46);

Valor CI_{50} = 1,1 µM;

EM(DCI) 489($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 15

Síntesis de 5-cloro-N-({(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]^6,4-tiazinan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se mezcló 5-cloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-tiazinan-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida del Ejemplo 3 (0,1 g, 0,22 mmol) en 3,32 ml de una mezcla de 1 parte de agua y 3 partes de acetona con 80 mg (0,66 mmol) de N-metilmorfolina-N-óxido (NMO) y 0,1 ml de una solución al 2,5% de tetróxido de osmio en 2-metil-2-propanol. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se añadieron todavía 40 mg de NMO. Después de

esto se agitó otra noche, se vertió la mezcla de reacción en 50 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. A partir de la fase orgánica se obtuvieron tras secado y evaporación 23 mg y a partir de la fase acuosa tras separar por filtración con succión los sólidos insolubles 19 mg (en total 39% del teórico) del compuesto buscado.

P.f.: 238°C;

R_f(gel de sílice, tolueno/acetato de etilo 1:1) = 0,14 (reactante = 0,46);

Valor CI_{50} = 210 µM;

EM(DCI) 505($M+NH_4$), patrón de Cl.

Ejemplo 16

5-Cloro-N-{[(5S)-3-fluoro-4-(4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida N-óxido

Se obtuvo por tratamiento de 5-cloro-N{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida del Ejemplo 1 con sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico.

EM(ESI): 456 (M+H, 21%, patrón de Cl), 439 (100%).

Los siguientes Ejemplos 31 a 35 y 140 a 147 se refieren al paso facultativo de amidinación del procedimiento, es decir que dado el caso se realiza.

Método general para la síntesis de amidinas y derivados de amidinas a partir de derivados de 5-cloro-N-

[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida cianometilfenilsubstituidos

El respectivo derivado de 5-cloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida cianometilfenilsubstituido (1,0 eq.) se agita junto con trietilamina (8,0 eq.) durante uno a dos días a TA en una solución saturadad de sulfuro de hidrógeno en piridina (aprox. 0,05-0,1 mol/l). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (EtOAc) y se lava con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se evapora a vacío.

El producto bruto se disuelve en acetona (0,01-0,1 mol/l) y se mezcla con yoduro de metilo (40 eq.). La mezcla de reacción se agita de 2 a 5 h a temperatura ambiente (TA) y entonces se evapora a vacío.

El residuo se disuelve en metanol (0,01-0,1 mol/l) y para la síntesis de las amidinas no substituidas se mezcla con acetato amónico (3 eq.) y cloruro amónico (2 eq.). Para la síntesis de los derivados de amidina substituidos se adicionan aminas primarias o secundarias (1,5 eq.) y ácido acético (2 eq.) a la solución metanólica. Tras 5-30 h se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice RP8 (agua/acetonitrilo 9/1-1/1 + 0,1% de ácido trifluoroacético).

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 393 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,63 min.

Ejemplo 32:

5-Cloro-N-({3-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 419 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,61 min.

Ejemplo 33:

5-Cloro-N-[3-{3-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,70 min.

Ejemplo 34:

5-Cloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 447 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,82 min.

Ejemplo 35:

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-

oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 393 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,60 min.

Ejemplo 140

5-Cloro-N-({3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 419 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 141

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morfolinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 463 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,65 min.

Ejemplo 142

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperdinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 461 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 143

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pirrolidinil)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 447 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,76 min.

Ejemplo 144

5-Cloro-N-[(3-{4-[2-(ciclopentilamino)-2-iminoetil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 461 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,89 min.

Ejemplo 145

5-Cloro-N-{[3-(4-{2-imino-2-(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 475 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,79 min.

Ejemplo 146

N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoetil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 469 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,83 min.

Ejemplo 147

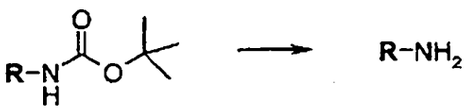
5-Cloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-piridinilamino)etil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 470 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 2,84 min.

Los siguientes Ejemplos 148 a 151 se refieren a la eliminación de los grupos protectores de amino BOC:

Método general para la eliminación de grupos protectores BOC (terc-butiloxicarbonilo):



A una solución enfriada con hielo de un compuesto protegido con terc-butoxicarbonilo (Boc) en cloroformo o diclorometano (aprox. 0,1 a 0,3 mol/l) se le añade gota a gota ácido trifluoroacético (TFA, aprox. al 90%). Tras aprox. 50 min se retira el baño de hielo y la mezcla se agita durante aprox. 2-3 h a temperatura ambiente antes de concentrar la solución y secarla a alto vacío. El residuo se suspende en diclorometano o en diclorometano/metanol y se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico o hidróxido sódico 1 N. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre un poco de sulfato magnésico y se concentra. Dado el caso se procede a una purificación por cristalización en éter o mezclas éter/diclorometano.

De modo análogo a partir de los correspondientes precursores protegidos con Boc se prepararon:

Ejemplo 148

N-({3-[4-(Aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

A partir del Ejemplo 92:

EM(ESI): m/z(%) = 349 ($M-NH_2$, 25), 305 (100);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,68(98).

CI_{50}: 2,2 µM

Ejemplo 149

N-{[3-(4-Aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida

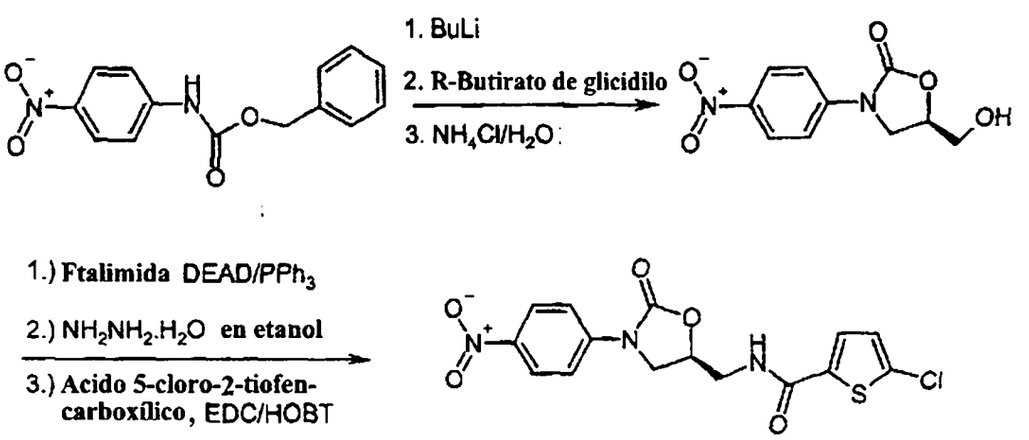
A partir del Ejemplo 93:

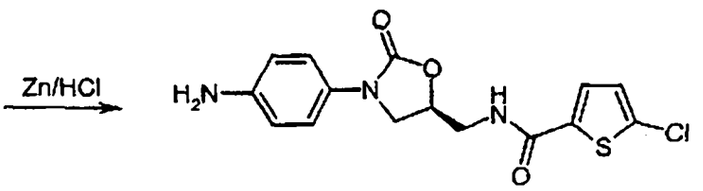
EM(ESI): m/z(%) = 352 (M+H, 25);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,50(100).

CI_{50}: 2 µM

Una síntesis altewrnativa de enantiómero puro de este compuesto se representa en el siguiente esquema (véase también Delalande S.A., DE 2836305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):





Ejemplo 150

5-Cloro-N-({3-[4-(glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

A partir del Ejemplo 152:

EM(ESI): m/z(%) = 408 (100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,56(97).

CI_{50}: 2 µM

Ejemplo 151

5-(Aminometil)-3-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

A partir del Ejemplo 60:

EM(ESI): m/z(%) = 276 (M+H, 100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 2,99(100).

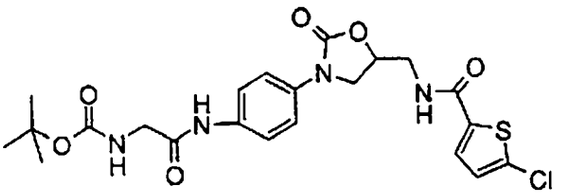
CI_{50}: 2 µM

Los siguientes Ejemplos 152 a 166 se refieren a la formación de derivados de los grupos amino de oxazolidinonas substituidas con anilina o bencilamina con distintos reactivos:

Ejemplo 152

5-Cloro-N-({3-[4-(N-terc-butiloxicarbonil-glicilamino)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-

tiofencarboxamida



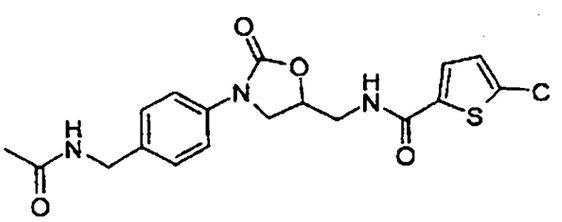
A una solución de 751 mg (4,3 mmol) de Boc-glicina, 870 mg (6,4 mmol) de HOBT (1-hidroxi-1H-benzotriazol x H_2O), 1790 mg (4,7 mmol) de HBTU [hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] y 1,41 ml (12,9 mmol) de N-metilmorfolina en 15 ml de DMF/CH_2Cl_2 (1:1) se le añadieron a 0°C 754 mg (2,1 mmol) de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de diluirla con agua. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 894 mg (79,7% del teórico);

EM(DCI, NH_3): m/z(%) = 526 ($M+NH_4$, 100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,17(97).

Ejemplo 153

N-[(3-{4-[Acetilamino)metil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida



A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de N-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,5 ml de THF absoluto y 1,0 ml de diclorometano absoluto se le añadieron 0,02 ml de piridina absoluta a 0°C con anhídrido acético (0,015 ml, 0,164 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la adición de éter y cristalización se obtuvo el producto. Rendimiento: 30 mg (87% del teórico),

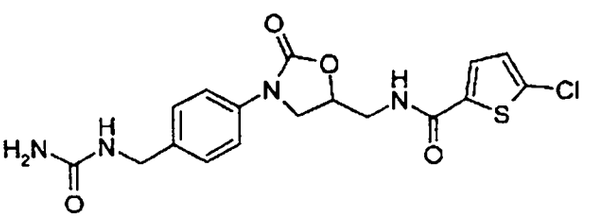
EM(ESI): m/z(%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,78(97).

CI_{50}: 0,6 µM

Ejemplo 154

N-{[3-(4-{[(Aminocarbonil)amino]metil}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida



A una mezcla de 30 mg (0,082 mmol) de N-({3-[4-(aminometil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 148) en 1,0 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota a temperatura ambiente 0,19 ml (0,82 mmol) de trimetilsililisocianato.

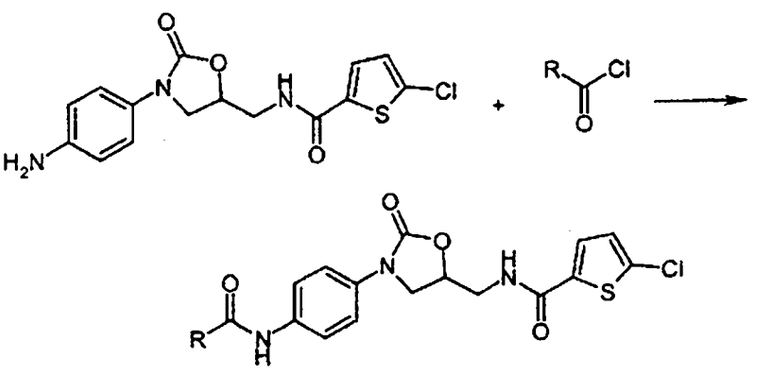
Se agitó durante la noche antes de añadir éter y se obtuvo el producto por filtración. Rendimiento: 21,1 mg (52% del teórico),

EM(ESI): m/z(%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

HPLC(Método 1): tr(%) = 3,67(83).

CI_{50}: 1,3 µM

Método general para la acilación de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida con cloruros de ácidos carboxílicos



Bajo atmósfera de argón se añade gota a gota al correspondiente cloruro de ácido una solución aprox. 0,1 molar de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) (1,0 eq.) en diclorometano absoluto/piridina (19:1). La mezcla se agita durante la noche antes de añadirle aprox. 5 eq. de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 2 ml de diclorometano absoluto. Tras 1 h de agitación suave se

filtra y el filtrado se concentra. Dado el caso se procede a una purificación de los productos por RP-HPLC preparativa.

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 155

N-({3-[4-(Acetilamino)feni])-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

EM-LC: m/z(%) = 394 (M+H, 100);

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,25(100).

CI_{50}: 1,2 µM

Ejemplo 156

5-Cloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(2-(tienilcarbonil)amino]fenil}-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM-LC: m/z(%) = 462 (M+H, 100);

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,87(100).

CI_{50}: 1,3 µM

Ejemplo 157

5-Cloro-N-[(3-{4-[(metoxiacetil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM-LC: m/z(%) = 424 (M+H, 100);

EM-LC(Método 6): tr(%) = 3,39(100).

CI_{50}: 0,73 µM

Ejemplo 158

N-{4-[5-({[(5-(Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-

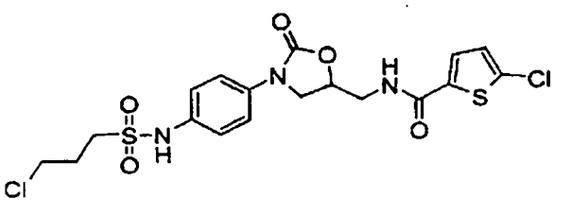
2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida

EM-LC: m/z(%) = 475 (M+H, 100).

CI_{50}: 0,46 µM

Ejemplo 159

5-Cloro-N-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]-amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida



A una solución enfriada con hielo de 26,4 mg (0,15 mmol) de cloruro del ácido 3-cloro-1-propanosulfónico y 0,03 ml (0,2 mmol) de trietilamina en 3,5 ml de diclorometano absoluto se le añadieron 35 mg (0,1 mmol) de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149). Después de 30 min se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de añadirle 150 mg (aprox. 5,5 eq.) de PS-Trisamine (Argonaut Technologies) y 0,5 ml de diclorometano. La suspensión se agitó suavemente durante 2 h, se filtró (la resina se lavó después con diclorometano/metanol) y el filtrado se

concentró. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa. Rendimiento: 19,6 mg (40% del teórico),

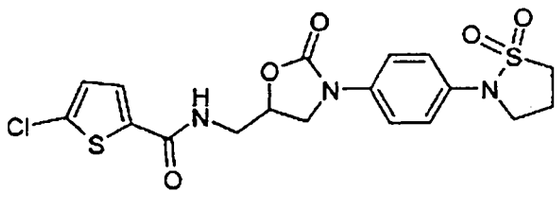
EM-LC: m/z(%) = 492 (M+H, 100);

EM-LC(Método 5): tr(%) = 3,82(91).

CI_{50}: 1,7 µM

Ejemplo 160

5-Cloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se calentó una mezcla de 13,5 g (0,027 mmol) de 5-cloro-N-{[3-(4-{[(3-cloropropil)sulfonil]-amino}fenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 159) y 7,6 mg (0,055 mmol) de carbonato potásico en 0,2 ml de DMF a 100°C durante dos horas. Tras enfriarse se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol, 95:5). Rendimiento: 1,8 mg (14,4% del teórico),

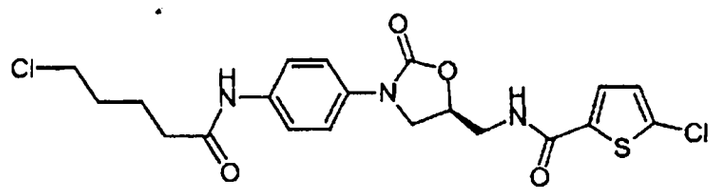
EM(ESI): m/z(%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);

EM-LC(Método 4): tr(%) = 3,81(90).

CI_{50}: 0,14 µM

Ejemplo 161

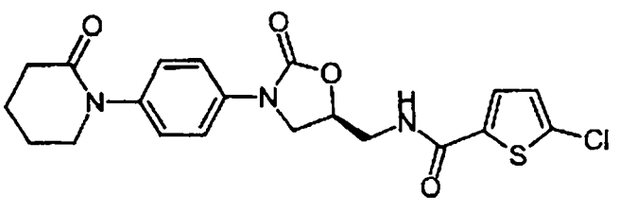
5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[4-(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se disolvieron 0,5 g (1,29 mmol) de N-{[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 149) en 27 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 0,2 g (1,29 mmol) de cloruro del ácido 5-clorovaleriánico así como 0,395 ml (2,83 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se cromatografió en gel de sílce con un gradiente de tolueno/acetato de etilo = 1:1 --> acetato de etilo. Se obtuvieron 315 mg (52% del teórico) de un sólido.

Ejemplo 162

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se añadieron en condiciones inertes a 5 ml de DMSO 30 mg de NaH al 60% en aceite de parafina y se calentaron durante 30 min a 75°C hasta la finalización del desprendimiento de gases. A continuación se añadió gota a gota una solución de 290 mg (0,617 mmol) de 5-cloro-N-[((5S)-3-{4-[(5-cloropentanoil)amino]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 161) en 5 ml de cloruro de metileno y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se interrumpió la reacción y la mezcla se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica evaporada se cromatografió en una columna de RP-8 y se eluyó con acetonitrilo/agua. Se obtuvieron 20 mg (7,5% del teórico) del compuesto buscado.

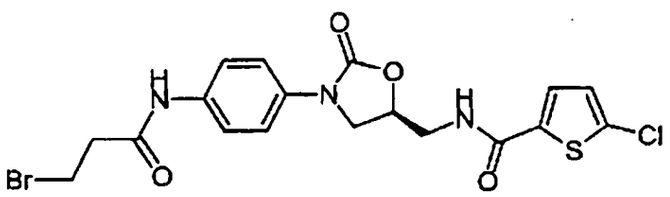
P.f.: 205°C;

RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,85 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, tiofeno), 7,26 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 2,68 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (t, 1H, CONH).

CI_{50}: 2,8 nM

Ejemplo 163

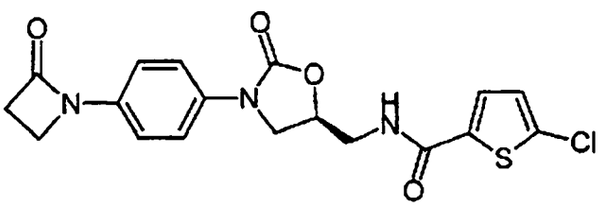
5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[(3-bromopropionil)amino]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se obtuvo de modo análogo al del Ejemplo 149.

Ejemplo 164

5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



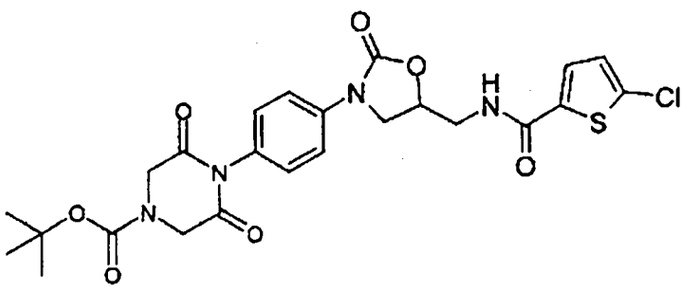
Se obtuvo de modo análogo por ciclación del compuesto de bromopropionilo de cadena abierta del Ejemplo 163 mediante NaH/DMSO.

EM(ESI): m/z(%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl

CI_{50}: 380 nM

Ejemplo 165

4-{4-[5-({[5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxilato de terc-butilo



A una solución de 199 mg (0,85 mmol) de ácido Boc-iminodiacético, 300 mg (2,2 mmol) de HOBT, 0,66 ml (6 mmol) de N-metilmorfolina y 647 mg (1,7 mmol) de HBTU se le añadieron 300 mg (0,85 mmol) de N-{[3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida en 6 ml de una mezcla de DMF y diclorometano (1:1). La mezcla se agitó durante la noche antes de diluir con diclorometano con agua y lavar después con solución saturada de cloruro amónico, solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 98:2). Rendimiento: 134 mg (29% del teórico);

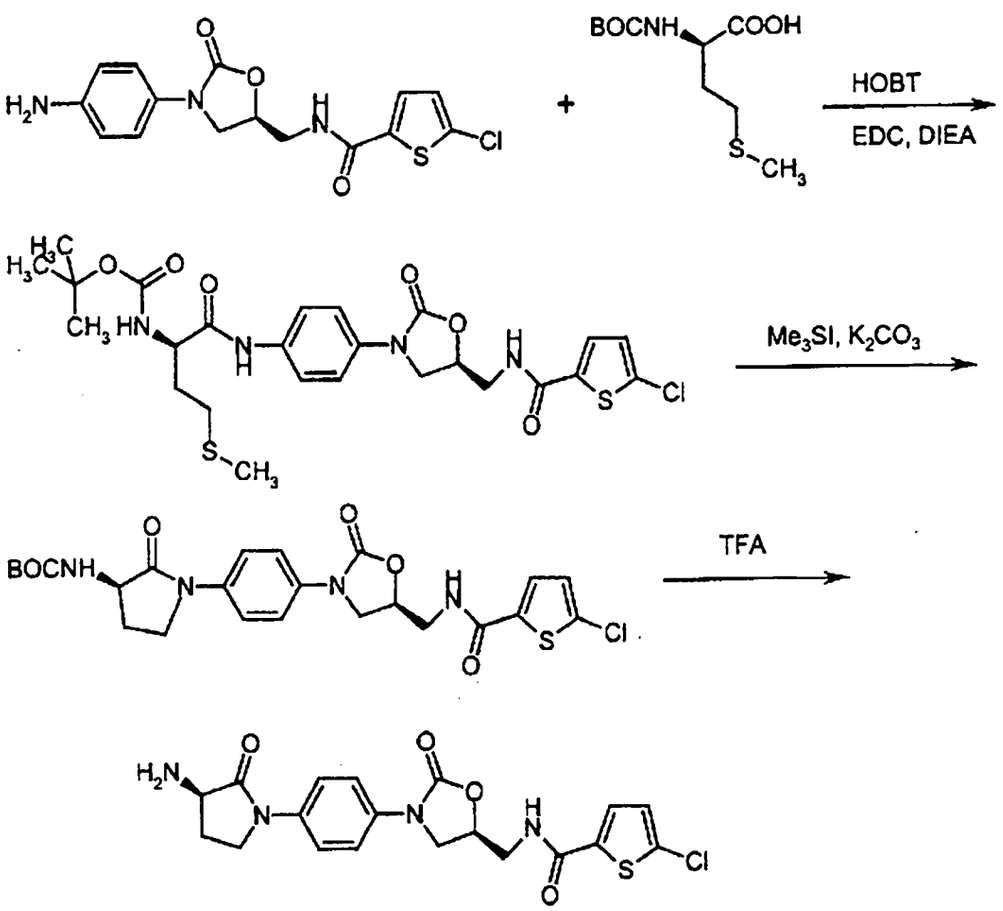
EM(ESI): m/z(%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100);

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,39(90).

CI_{50}: 2 μM

Ejemplo 166

N-[((5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida, trifluoroacetato



N2-(terc-Butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

il)]fenil}-D-metioninamida

Se disolvieron en 35 ml de DMF 429 mg (1,72 mmol) de N-BOC-D-metionina, 605 mg (1,72 mmol) de N-{[(5S)-3-(4-aminofenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-cloro-2-tiofencarboxamida y 527 mg (3,44 mmol) de HOBT-hidrato, se mezclaron con 660 mg (3,441 mmol) de clorhidrato de EDCI y a continuación gota a gota con 689 mg (5,334 mmol) de N-etil-diisopropilamina. Se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La suspensión obtenida se filtró con succión y el residuo se lavó con DMF. Los filtrados reunidos se mezclaron con un poco de gel de sílice, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron en gel de sílice con un gradiente de tolueno --> T10AE7. Se obtuvieron 170 mg (17% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 183°C.

R_f(SiO_2, tolueno/acetato de etilo = 1:1): 0,2

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,08 (s, 3H, SMe), 2,4-2,5 (m, 2H, parcialmente oculto por el DMSO), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,42 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,6 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, 1H, tiofeno), 8,95 (t, 1H, $CH_2N\underline{H}CO$), 9,93 (sa, 1H, NH).

(3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-

il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo

Se disolvieron en 2 ml de DMSO 170 mg (0,292 mmol) de N2-(terc-butoxicarbonil)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-D-metioninamida y se mezclaron con 178,5 mg (0,875 mmol) de yoduro de trimetilsulfonio así como 60,4 mg (0,437 mmol) de carbonato potásico y se agitó durante 3,5 horas a 80°C. A continuación se evaporó a alto vacío y el residuo se lavó con etanol. Quedaron 99 mg del compuesto buscado.

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,4 (s, 1H, BOC), 1,88-2,05 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 4,1-4,25 (m, 1H), 4,25-4,45 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 7,15 (1H, tiofeno), 7,25 (d, 1H), 7,52 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,65 (d, 1H, tiofeno), 9,0 (s ancho, 1H).

N-[((5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pirrolidinil]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida, trifluoroacetato

Se suspendieron en 4 ml de cloruro de metileno 97 mg (0,181 mmol) de (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}-2-oxo-3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo, se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se

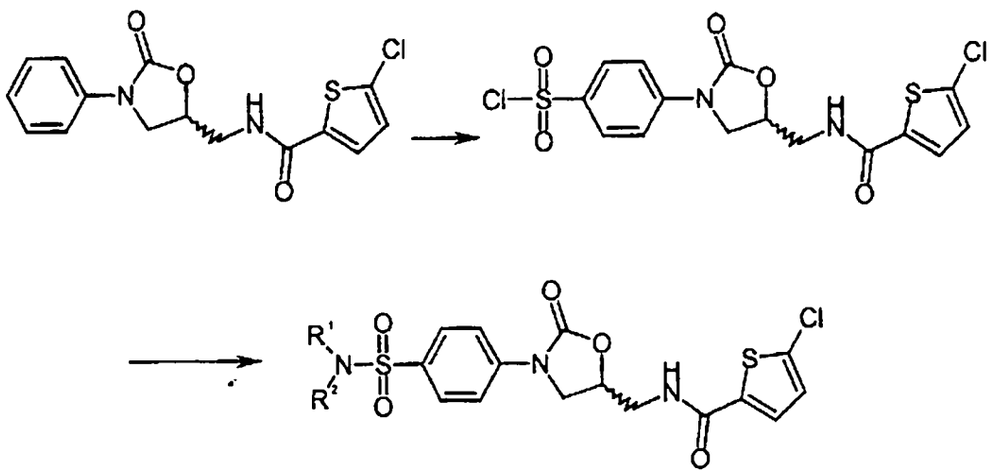
evaporó a vacío y se purificó por RP-HPLC (gradiente de acetonitrilo/agua/0,1% de TFA). Tras evaporar las fracciones correspondientes se obtuvieron 29 mg (37% del teórico) del compuesto buscado con un punto de fusión de 241°C (desc.).

R_f(SiO_2, EtOH/TEA = 17:1): 0,19.

RMN-^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): δ = 1,92-2,2 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 1H, parcialmente oculto por el pico del DMSO), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,1-4,3 (m, 2H), 4,75-4,9 (m, 1H), 7,2 (1H, tiofeno), 7,58 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,7 (d, parte de un sistema AB, 2H), 7,68 (d, 1H, tiofeno), 8,4 (s ancho, 3H, NH3), 8,9 (t, 1H, NHCO).

Los siguientes Ejemplos 167 a 170 se refieren a la introducción de grupos sulfonamida en oxazolidinonas substituidas con fenilo:

Método general para la síntesis de sulfonamidas substituidas a partir de 5-cloro-N[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida



Se añade a ácido clorosulfónico (12 eq.) bajo argón a 5°C 5-cloro-N-[(2-oxo-3-fenil-1,3-oxazolidin-5-il)-metil]-2-tiofencarboxamida (del Ejemplo 96). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se vierte sobre agua con hielo. El precipitado que se forma se filtra, se lava con agua y se seca.

A continuación se disuelve en tetrahidrofurano (0,1 mol/l) bajo argón a temperatura ambiente y se mezcla con la correspondiente amina (3 eq.), trietilamina (1,1 eq.) y dimetilamino piridina (0,1 eq.). La mezcla de reacción se agita 1-2 h y seguidamente se concentra a vacío. El producto deseado se purifica por cromatografía de

resolución rápida (mezclas diclorometano-metanol).

De modo análogo se prepararon:

Ejemplo 167

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinilsulfonil)-fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 4,34(100).

CI_{50}: 0,5 μM

Ejemplo 168

5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 2): tr(%) = 3,3(100).

Ejemplo 169

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinilsulfonil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 484($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 2): tr(%) = 4,4(100).

Ejemplo 170

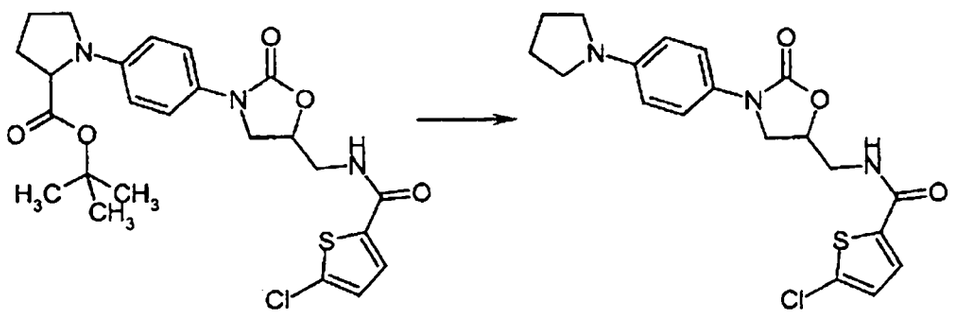
5-Cloro-N-[(3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-2-tiofencarboxamida

EM(ESI): m/z(%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), patrón de Cl;

HPLC(Método 3): tr(%) = 3,9(100).

Ejemplo 171

5-Cloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-2-tiofencarboxamida



Se disolvieron en 6 ml de diclorometano y 9 ml de ácido trifluoroacético 780 mg (1,54 mmol) de 1-{4-[5-({[(5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}metil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}prolinato de terc-butilo y la mezcla se agitó durante dos días a 40°C. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se agitó con éter y solución 2N de sosa caústica. La fase acuosa se concentró y se agitó con éter y ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica de esta extracción se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto bruto se cromatografió en gel de sílice (CH_2Cl_2/EtOH/sol. ac. conc. de NH_3 = 100/1/0,1 a 20/1/0,1).

Se obtuvieron 280 mg (40% del teórico) del producto.

EM(ESI): m/z(%) = 406 (M+H, 100);

HPLC(Método 4): tr = 3,81 min.

Parámetros de HPLC y parámetros de EM-LC de los datos de HPLC y EM-LC indicados en los ejemplos precedentes (la unidad del tiempo de retención (tr) es el minuto):

[1] Columna: Kromasil C-18, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = $HClO_4$ 0,01 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 98%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[2] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = H_3PO_4 0,01 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 90%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[3] Columna: Kromasil C-18 60*2, Temperatura L-R: 30°C, Flujo = 0,75 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = $HClO_4$ 0,005 M, B = CH_3CN, Gradiente: -> 0,5 min 98%A -> 4,5 min 10%A -> 6,5 min 10%A

[4] Columna: Symmetry C-18 2,1x150 mm, Estufa de columna: 50°C, Flujo = 0,6 $mlmin^{-1}$, Eluyente: A = 0,6 g de HCl al 30%/l de agua, B = CH_3CN, Gradiente: 0,0 min 90%A -> 4,0 min 10%A -> 9 min 10%A

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min 90%A

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 10%A -> 4 min 90%A -> 6 min 90%A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Columna Symmetry C-18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm, Temperatura: 40°C, Flujo = 0,5 $mlmin^{-1}$, Eluyente A = CH_3CN + 0,1% de ácido fórmico, Eluyente B = agua + 0,1% de ácido fórmico, Gradiente: 0,0 min 5%A -> 1 min 5%A -> 5 min 90%A -> 6 min 90%A

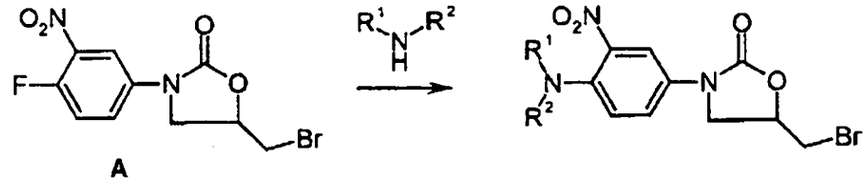
Método general para la síntesis de oxazolidinonas de fórmula general B por sintesis soportada en fase sólida

Las reacciones con distintos productos fijados a resinas tienen lugar en una serie de distintos recipientes de reacción.

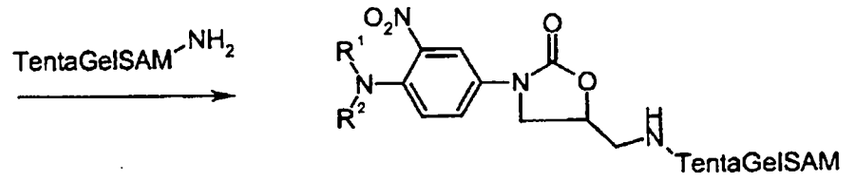
Se disuelven en DMSO (70 ml) 5-(bromoetil)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)1,3-oxazolidin-2-ona **A** (sintetizada a partir de epibromhidrina y 4-fluoro-3-nitrofenilisocianato con LiBr/Bu_3PO en xileno análogamente a como en el documento US 4128654, Ej. 2) (1,20 g, 3,75 mmol) y etildiisopropilamina (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol), se mezclan con una amina secundaria (1,1 eq., componente amina 1) y se dejan reaccionar durante 5 h a 55°C. A esta

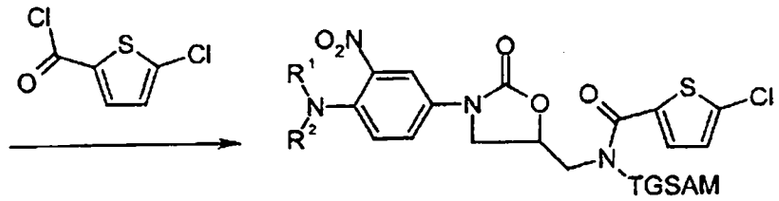
solución se le añade resina TentaGel SAM (5,00 g, 0,25 mmol/g) y reacciona durante 48 h a 75°C. La resina se filtra, se lava repetidamente con metanol (MeOH), dimetilformamida (DMF), MeOH, diclorometano (DCM) y dietiléter y se seca. La resina (5,00 g) se suspende en diclorometano (80 ml), se mezcla con DIEA (10 eq.) y cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico [preparado por reacción de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (5 eq.) y 1-cloro-1-dimetilamino-2-metilpropeno (5 eq.) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos] y se deja reaccionar a temperatura ambiente. La resina obtenida se filtra y se lava repetidamente con MeOH, DCM y dietiléter y se seca. A continuación la resina se suspende en DMF/agua (9:2 v/v, 80 ml), se mezcla con $SnCl_2*2H_2O$ (5 eq.) y se deja reacionar durante 18 h a temperatura ambiente durante 5 h. La resina nuevamente se lava repetidamente con MeOH, DMF, agua, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Esta resina se suspende en DCM, se mezcla con DIEA (10 eq.) y a 0°C con un cloruro de ácido (5 eq. de derivado de ácido 1) y se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente. Los ácidos carboxílicos se transforman en los correspondientes cloruros de ácido antes de la reacción por reacción con 1-dimetilamino-1-cloro-2-metilpropeno (1 eq. referido al áido carboxílico) en DCM a temperatura ambiente durante 15 min. La resina se

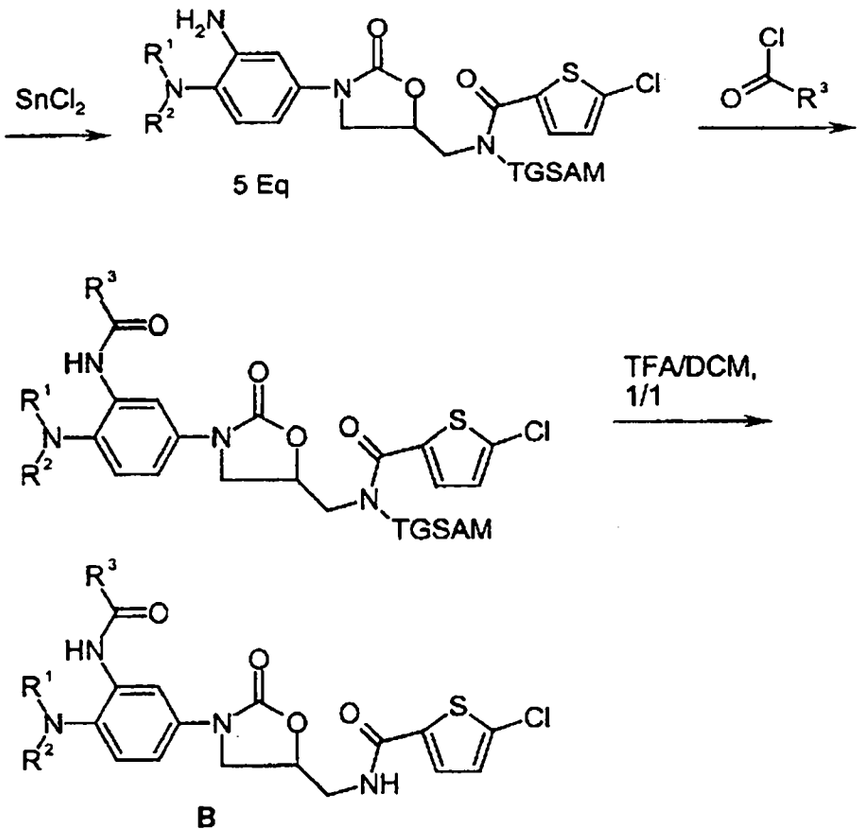
lava repetidamente con DMF, agua, DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. En el caso de utilizarse como derivado de ácido 1 aminoácidos protegidos con Fmoc, el grupo protector Fmoc se elimina en el último paso de reacción por reacción con piperidina/DMF (1/4, v/v) a temperatura ambiente durante 15 minutos y la resina se lava con DMF, MeOH, DCM y dietiléter y se seca. Los productos se separan a continuación de la fase sólida con ácido trifluoroacético (TFA)/DCM (1/1, v/v), la resina se separa por filtración y las soluciones de reacción se evaporan. Los productos brutos se filtran a través de gel de sílice (DCM/MeOH), 9:1) y se evaporan obteniéndose una serie de productos **B**.



A



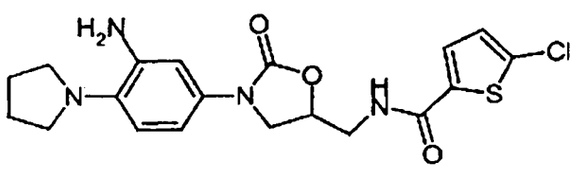




Compuestos preparados por síntesis soportada en fase sólida:

Ejemplo 172

N-({3-[3-Amino-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida



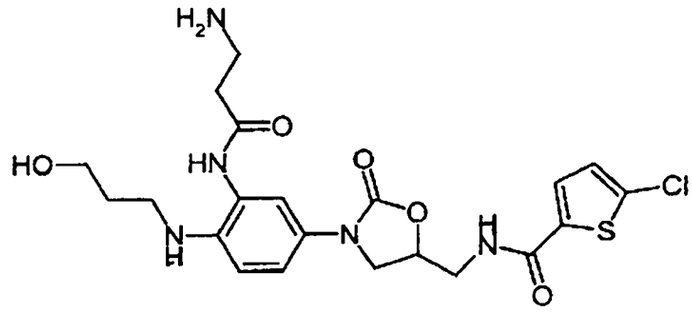
Análogamente a la descripción operativa general para

la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción con $SnCl_2*2H_2O$ se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se evaporó. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$, se eliminaron las sales de la fase orgánica con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 3:1-1:2).

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,95-2,08, a, 4H; 3,15-3,30, a, 4H; 3,65-3,81, m, 2H; 3,89, ddd, 1H; 4,05, dd, 1H; 4,81, dddd, 1H; 6,46, dd, 1H; 6,72, dd, 1H; 6,90, dd, 1H; 6,99, dd, 1H; 7,03, dd, 1H; 7,29, d, 1H.

Ejemplo 173

N-[(3-{3-(β-Alanilamino)-4-[(3-hidroxipropil)amino]-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-cloro-2-tiofencarboxamida

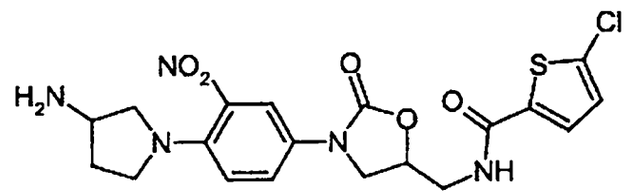


Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 5 g (1,25 mmol) de resina TentaGel SAM con azetidina como derivado amina 1 y Fmoc-β-alanina como derivado de ácido 1. El producto bruto obtenido tras la separación se agitó durante 48 h en metanol a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 2,31, tt, 2H; 3,36, t, 2H; 3,54, t, 2H; 3,62, t, 2H; 3,72, dd, 1H; 3,79, dd, 1H; 4,01, dd, 1H; 4,29, dd, 2H; 4,43, t, 2H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 4,48-7,55, m, 2H; 7,61, d, 1H; 7,84, d, 1H.

Ejemplo 174

N-({3-[4-(3-Amino-1-pirrolidinil)-3-nitrofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida



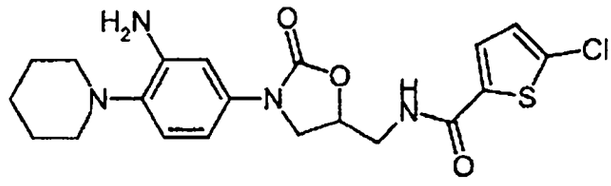
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con 3-pirrolidinilcarbamato de terc-butilo como derivado amina

1. El derivado de nitrobenceno obtenido tras la acilación con ácido 5-clorotiofencarboxílico se separó de la fase sólida y se concentró. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 2,07-2,17, m, 1H; 2,39-2,49, m, 1H; 3,21-3,40, m, 2H; 3,45, dd, 1H; 3,50-3,60, m, 1H; 3,67, dd, 1H; 3,76, dd, 1H; 3,88-4,00, m, 2H; 4,14-4,21, t, 1H; 4,85-4,95, m, 1H; 7,01, d, 1H; 7,11, d, 1H; 7,52, d, 1H; 7,66, dd, 1H; 7,93, d, 1H.

Ejemplo 175

N-({3-[3-Amino-4-(1-piperidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida



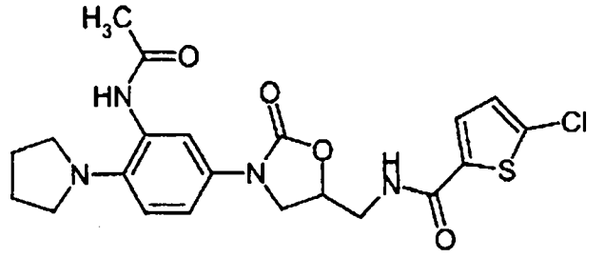
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con piperidina como derivado amina 1. La anilina obtenida tras la reducción se separó de la fase sólida sin paso posterior de acilación y se evaporó. Este producto bruto se purificó por HPLC en fase inversa con un gradiente de

agua/TFA/acetonitrilo.

RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 1,65-1,75, m, 2H; 1,84-1,95, m, 4H; 3,20-3,28, m, 4H; 3,68, dd, 1H; 3,73, dd, 1H; 3,90, dd, 1H; 4,17, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,05, dd, 1H; 7,30-7,38, m, 2H; 7,50, d, 1H.

Ejemplo 176

N-({3-[3-(Acetilamino)-4-(1-pirrolidinil)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)-5-cloro-2-tiofencarboxamida

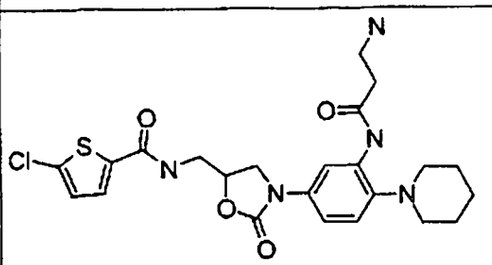
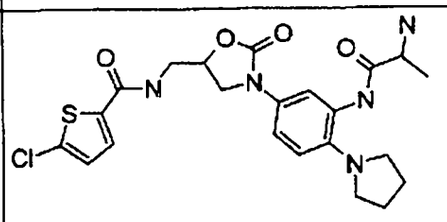
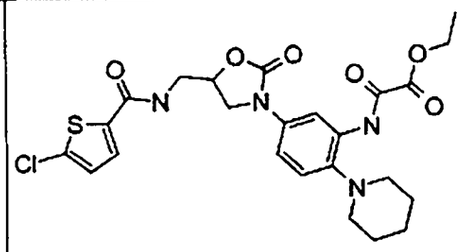
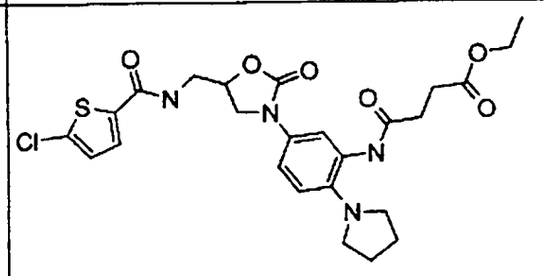
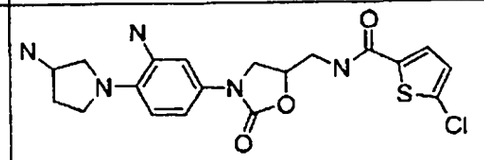


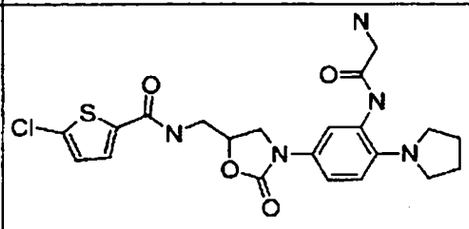
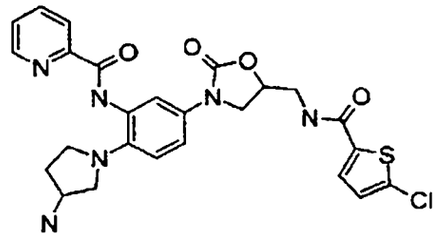
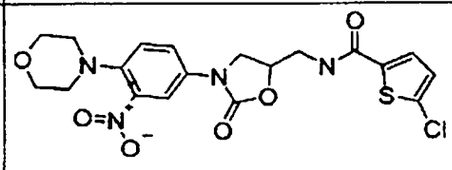
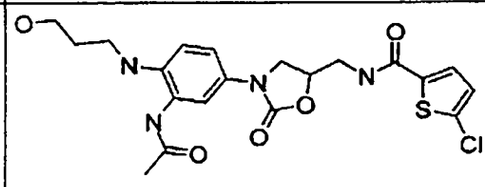
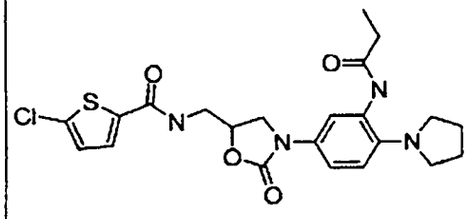
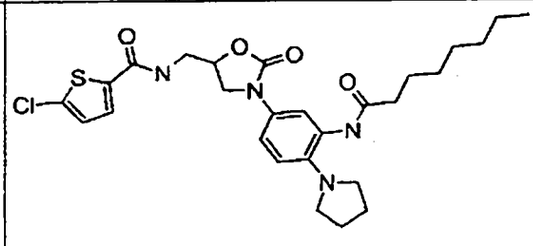
Análogamente a la descripción operativa general para la preparación de los derivados **B** se hicieron reaccionar 130 mg (32,5 µmol) de resina TentaGel SAM con pirrolidina como derivado amina 1 y cloruro de acetilo como derivado de ácido 1. El producto bruto se repartió entre acetato de etilo y solución de $NaHCO_3$, la fase orgánica se desalinizó con NaCl, se decantó y se evaporó a sequedad. Este producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida a vacío en gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo, 1:1-0:1).

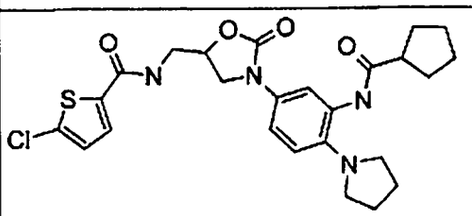
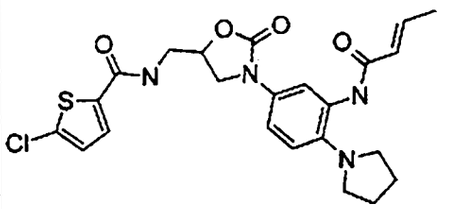
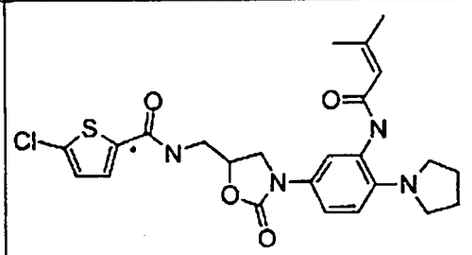
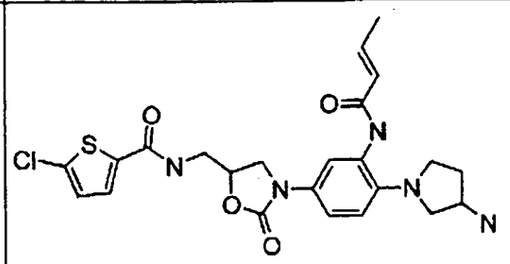
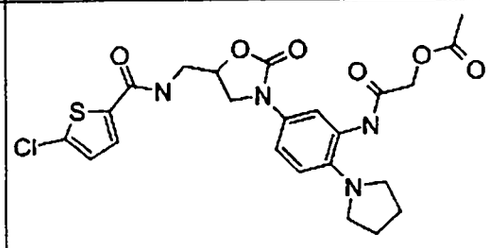
RMN-^{1}H (400 MHz, CD_3OH): 1,93-2,03, a, 4H; 2,16, s,

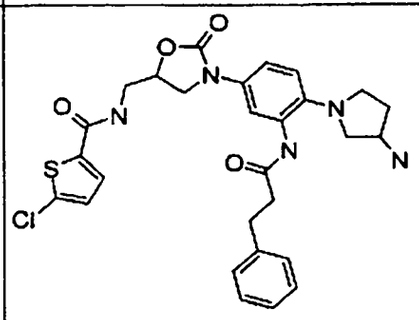
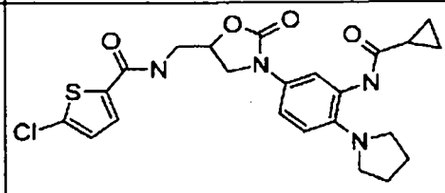
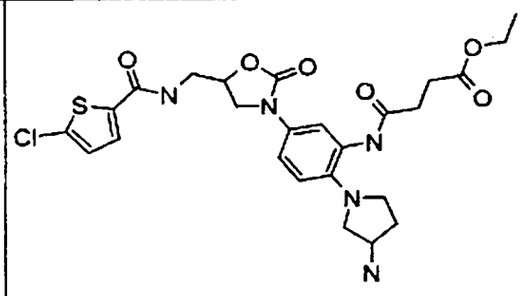
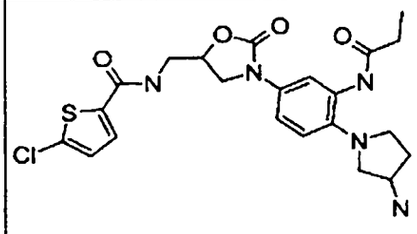
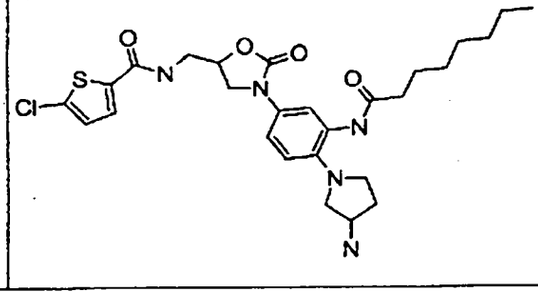
3H; 3,20-3,30, a, 4H; 3,70, d, 2H; 3,86, dd, 1H; 4,10, dd, 1H; 4,14, dd, 1H; 4,80-4,90, m, 1H; 7,00, d, 1H; 7,07, d, 1H; 7,31, dd, 1H; 7,51, d, 1H; 7,60, d, 1H.

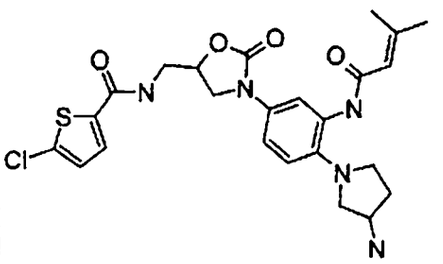
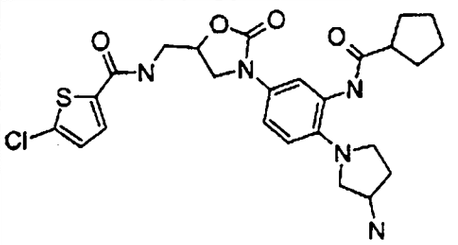
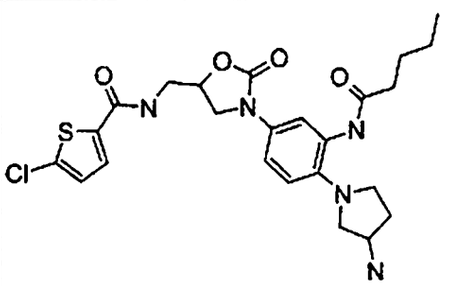
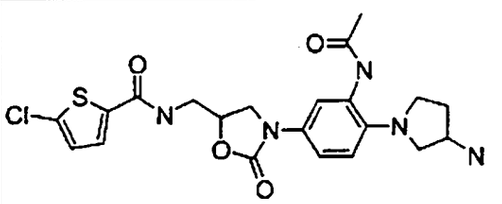
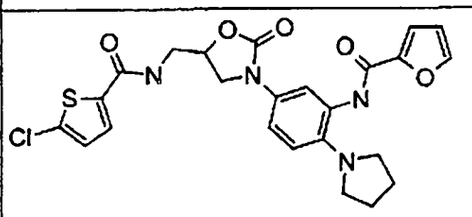
Análogamente a la descripción operativa general se obtuvieron los siguientes compuestos:

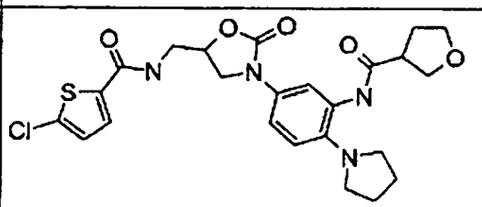
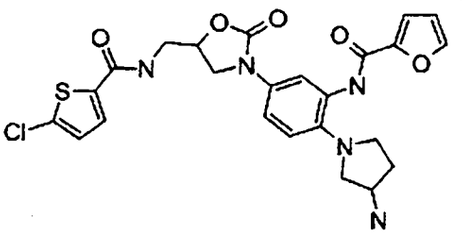
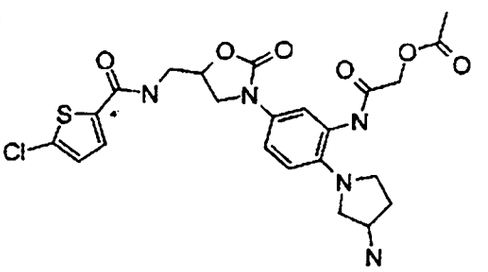
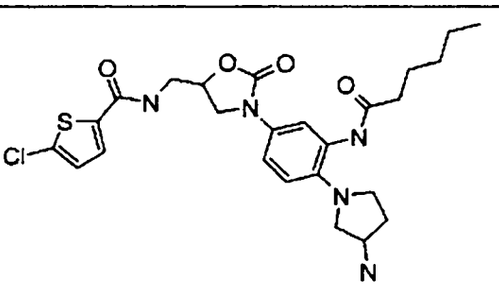
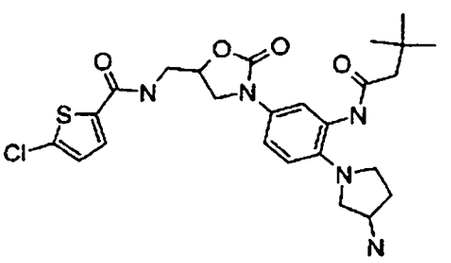
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

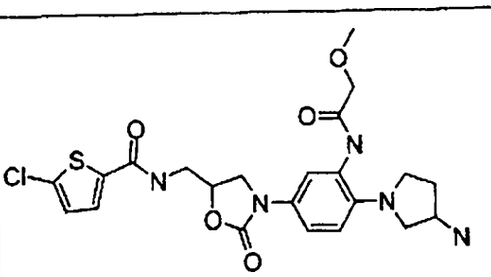
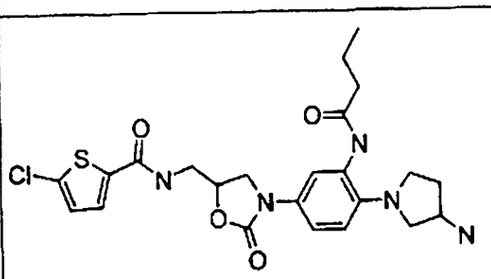
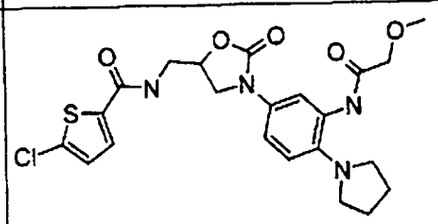
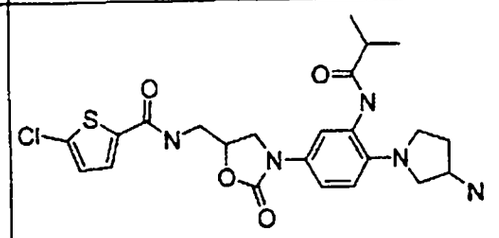
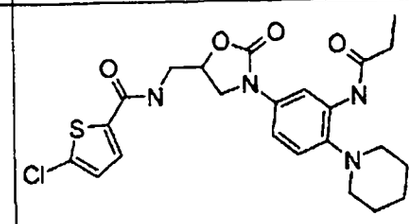
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

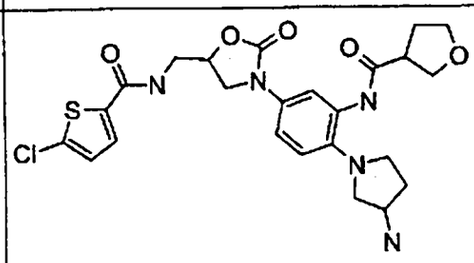
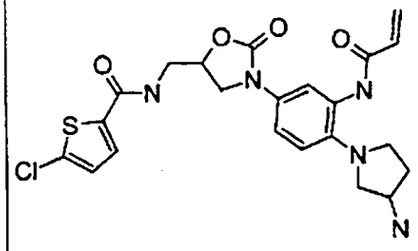
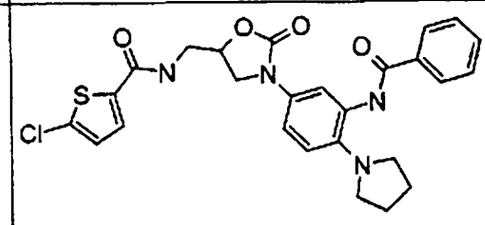
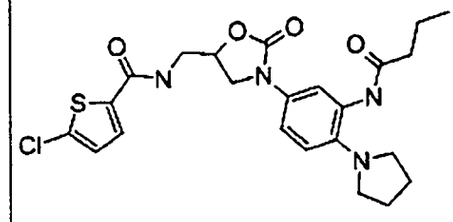
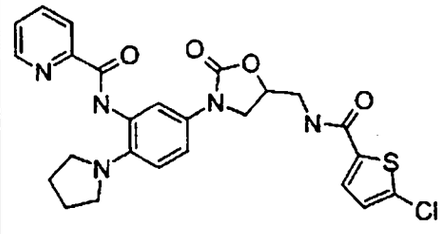
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

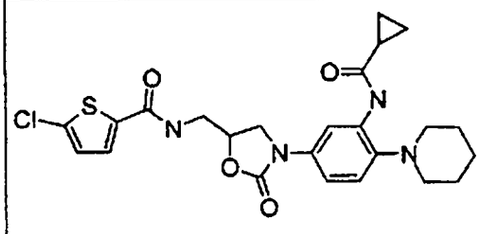
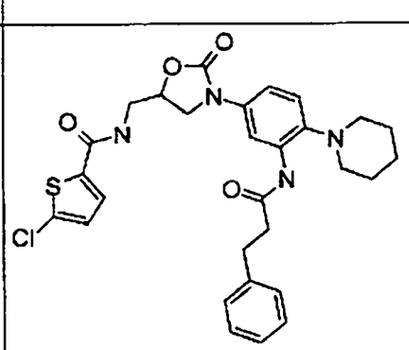
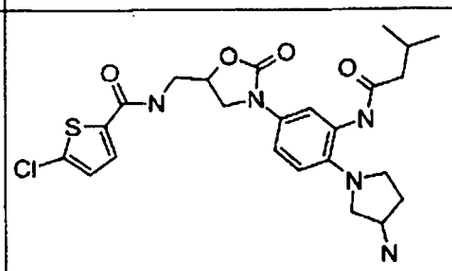
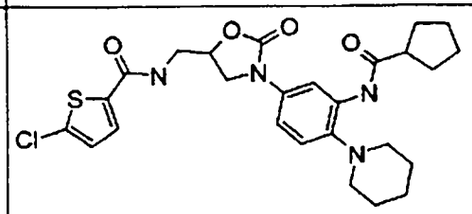
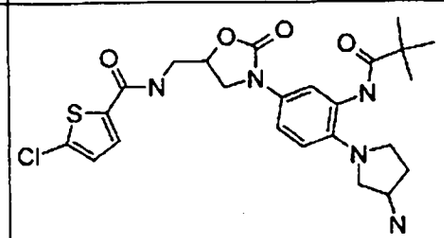
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

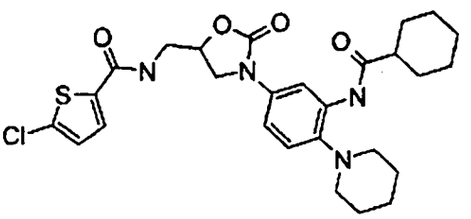
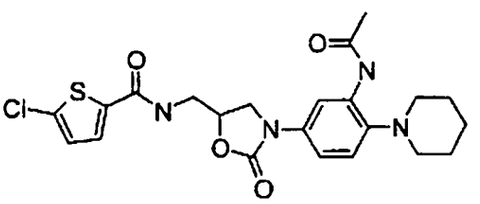
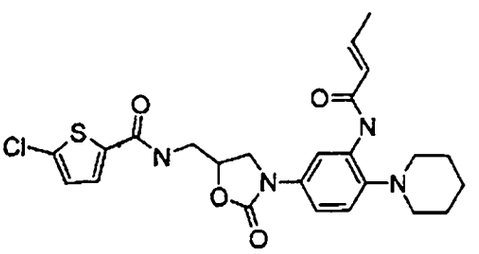
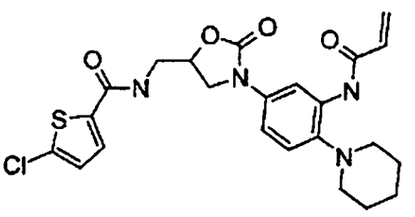
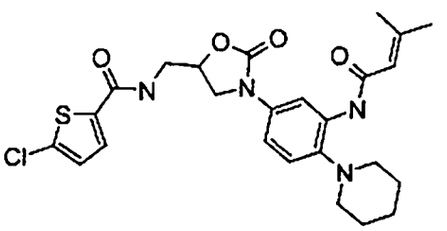
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

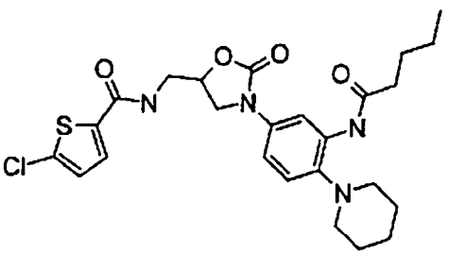
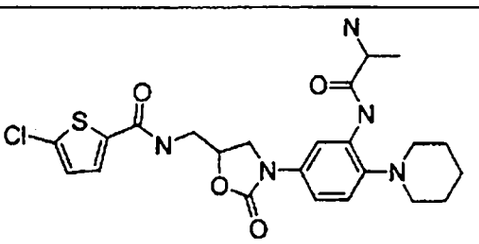
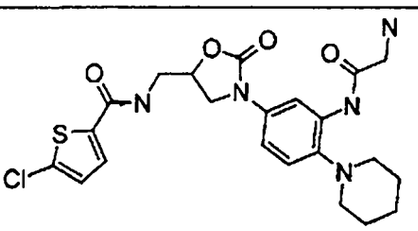
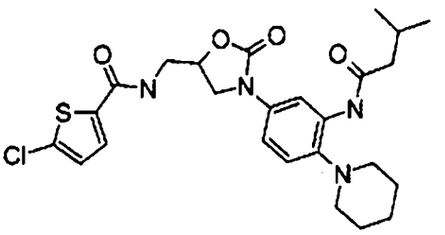
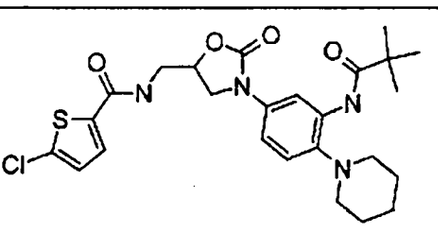
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

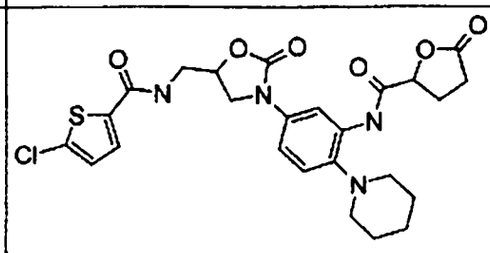
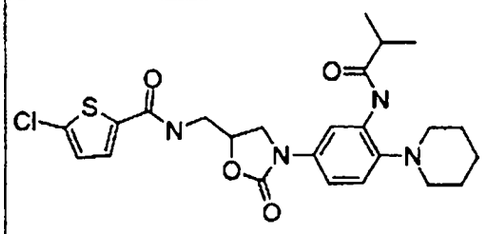
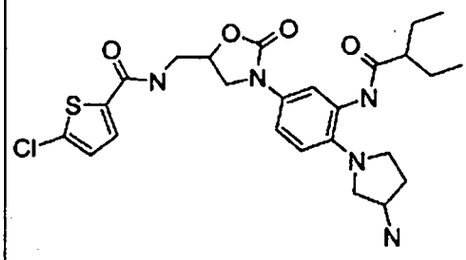
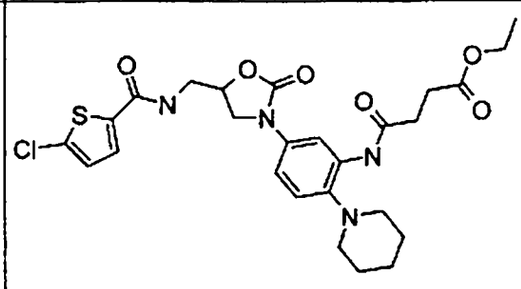
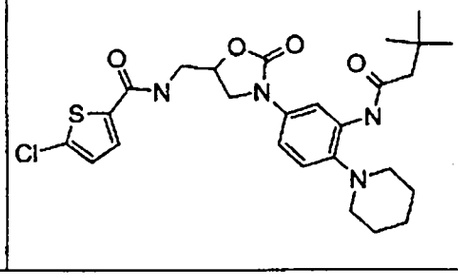
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

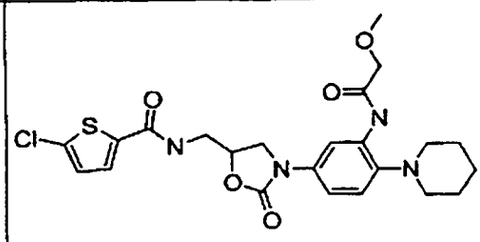
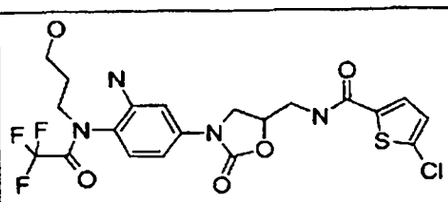
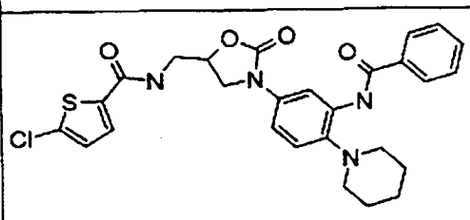
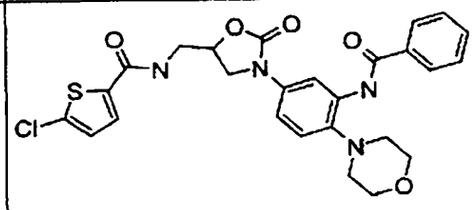
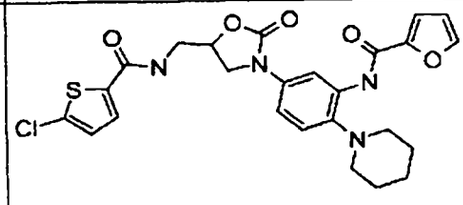
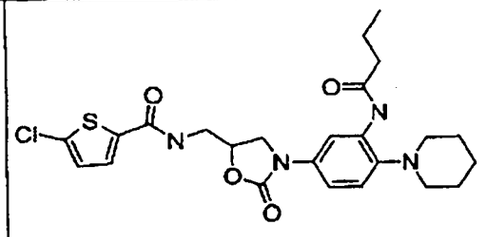
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

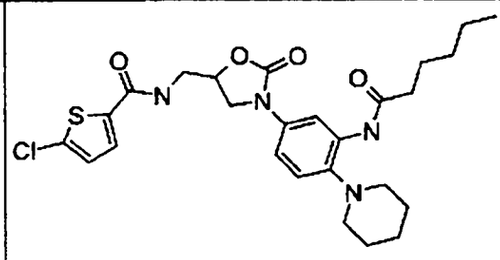
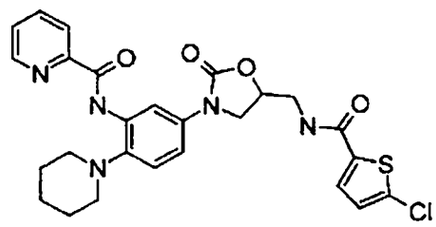
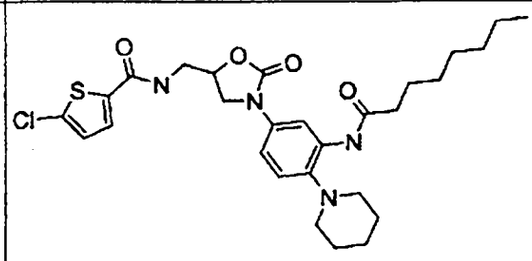
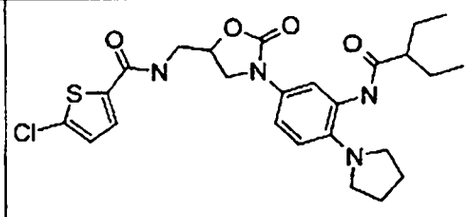
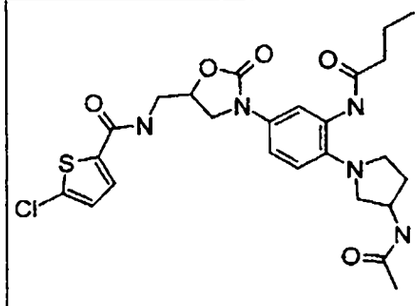
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

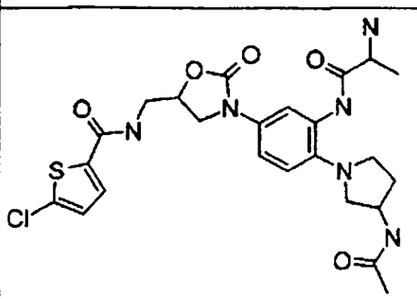
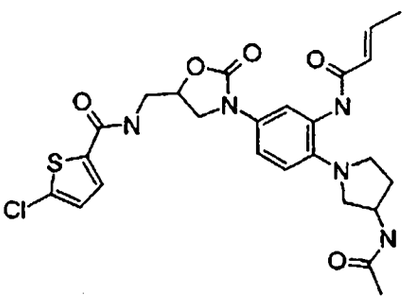
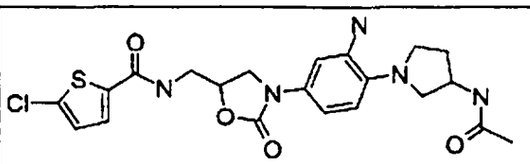
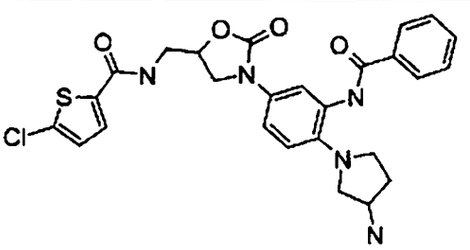
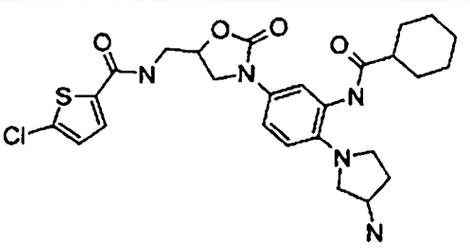
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

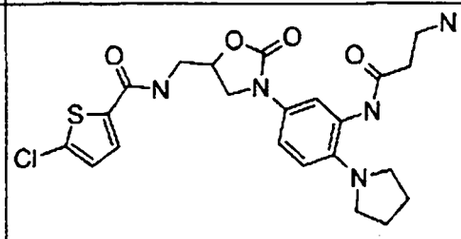
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8
243		4,12	51,6

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4
248		3,35	59,6

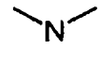
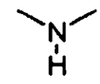
Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8
253		2,81	67,4

Ejemplo	Estructura	Tiempo de Ret.	HPLC [%]
254		2,19	75,4

Todos los productos de síntesis soportada en fase sólida se caracterizaron por EM-LC. Para ello se utilizó de forma estándar el siguiente sistema de separación: HP 1100 con detector UV (208-400 nm), temperatura de estufa 40°C, columna Waters-Symmetry C18 (50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm), eluyente A: acetonitrilo 99,9%/ácido fórmico 0,1%, eluyente B: agua 99,9%/ácido fórmico 0,1%; gradiente:

Tiempo	A:%	B:%	Flujo
0,0	10,0	90,0	0,50
4,00	90,0	10,0	0,50
6,00	90,0	10,0	0,50
6,10	10,0	90,0	1,00
7,50	10,0	90,0	0,50

La identificación de las substancias se realizó mediante EM con un Micromass Quattro LCZ, ionización: ESI positiva/negativa.

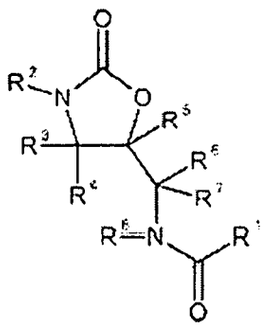
En las estructuras anteriormente expuestas el o los restos  o  contenidos en ellas significan siempre una función   o  .

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

Le A 34 122-Solicitud Divisional

Reivindicaciones de Patente

1. Los compuestos de fórmula general (I)



(I),

En donde:

R^1 representa opcionalmente tiofeno benzofusionado (tienilo) que puede opcionalmente ser mono o polisustituido por un radical del grupo que consiste de alógeno; ciano; nitro; amino; aminometilo; alquilo (C_1-C_8).

El cual por su parte puede ser opcionalmente mono o polisustituido por halógeno; cicloalquilo (C_3-C_7); alcoxi (C_1-C_8); imidazolinilo –C(=NH)NH_2; carbamoilo; y mono y di (C_1-C_4) alquilo-aminocarbonilo,

R^2 representa uno de los grupos de adelante:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

Donde:

El radical "A" representa arilo (C_6-C_{14}), preferiblemente arilo (C_6-C_{10}), en particular fenilo o naftilo, muy particularmente preferiblemente fenilo;

El radical "B" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos y/o miembros de cadena hetero, en particular hasta 2 hetereoátomos y/o miembros de cadena hetero, del grupo que consiste de S, N, NO (N-oxido) y O;

El radical "D" representa un heterociclo de 4 a 9 miembros saturado o parcialmente saturado, mono o bicíclico, opcionalmente benzofusionado que contiene hasta tres heteroátomos y/o los miembros de cadena hetero del grupo que consiste de S, SO, SO_2, N, NO, (N-oxido) y O;

El radical "M" representa –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-,-O-, -NH-, -CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO_2- o representa un enlace covalente;

Donde:

Los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden cada uno opcionalmente ser mono o polisustituidos por un radical del grupo que consiste de alógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoilo; piridilo; alcanoilo (C_1-C_6); cicloacanoilo (C_3-C_7); arilcarbonilo (C_6-C_{14}); heteroarilcarbonilo (C_5-C_{10}); alcanonoiloximetiloxi (C_1-C_6); hidroxialquilcarbonilo (C_1-C_4); -$COOR^{27}$; -SO_2R^{27}; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OR^{30}; -$NR^{30}R^{31}$, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7),

Donde alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7) por su parte pueden ser opcionalmente sustituidos por un radical del grupo que consiste de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_V(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

Donde:

v es 0 o 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son idénticos o diferentes independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alcanoilo (C_1-C_4), carbamoilo, trifluorometilo, fenilo o piridilo,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene hasta tres preferiblemente hasta dos, heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquisulfonilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), alquilo, $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ o $-COR^{33}$,

Donde

R^{33} representa (C_1-C_4)-alcoxi-(C_1-C_4)-alquilo,(C_1-C_4)-acoxicarbonilo-(C_1-C_4)-alquilo, aminoalquilo(C_1-C_4), alcoxicarbonilo(C_1-C_4), (C_1-C_4)-alcanoilo-(C_1-C_4)-alquilo, cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_8), el

cual puede ser opcionalmente sustituido por fenilo o acetilo, arilo (C_6-C_{14}), heteroarilo (C_5-C_{10}), trifluorometilo, tetrahidrofuranilo o butirolactona,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y

Cada uno representa hidrogeno o representa alquilo (C_1-C_6)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y prodrogas,

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en los cuales el radical R^1 es un radical 2-tiofeno no sustituido y el radical R^2 es simultáneamente un radical fenil o mono o polisustituido y los radicales R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno simultáneamente hidrogeno

Y

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en el cual el radical

R^1 representa 2-tiofeno que es sustituido en la posición 5 por un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo, trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

donde:

el radical "A" representa fenileno;

el radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado,

el cual esta unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno,

el cual tiene un grupo carbonilo directamente adyacente al átomo de nitrógeno enlazante y

en el cual un miembro del anillo de carbono puede ser reemplazado por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O;

199
200

donde

el grupo "A" definido anteriormente puede ser opcionalmente mono o disustituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxazolidinona, por un radical del grupo que consiste de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano,

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno representan hidrogeno.

2. Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizados por que

R^1 representa tiofeno (tienilo) en particular 2-tiofeno que puede ser opcionalmente mono o polisustituido por alógeno, preferiblemente cloro o bromo, por amino, aminometilo o alquilo (C_1-C_8), preferiblemente metilo donde el radical alquilo (C_1-C_8) por su parte puede ser opcionalmente mono o polisustituido por alógeno preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los grupos de adelante:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

Donde:

El radical "A" representa arilo (C_6-C_{14}), preferiblemente arilo (C_6-C_{10}), en particular fenilo o naftilo, muy particularmente preferiblemente fenilo;

El radical "B" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 3 heteroátomos y/o miembros de cadena hetero, en particular hasta 2 hetereoátomos y/o miembros de cadena hetero, del grupo que consiste de S, N, NO (N-oxido) y O;

El radical "D" representa un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o miembros de cadena hetero del grupo que consiste de S, SO, SO_2, N, NO, (N-oxido) y O;

El radical "M" representa –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-,-O-, -NH-, -CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, o representa un enlace covalente;

Donde:

Los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden en cada caso opcionalmente ser mono o polisustituidos por un radical del grupo que consiste de alógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carboamoilo; piridilo; alcanoilo (C_1-C_6); cicloacanoilo (C_3-C_7); arilcarbonilo (C_6-C_{14}); heteroarilcarbonilo (C_5-C_{10}); alcanonoiloximetiloxi (C_1-C_6); -$COOR^{27}$; -SO_2R^{27}; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OR^{30}; -$NR^{30}R^{31}$, alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7),

Donde alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7) por su parte pueden ser opcionalmente sustituidos por un radical del grupo que consiste de ciano; -OR^{27}; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_V(NR^{27}R^{28})$ y –$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

Donde:

V es 0 o 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), o cicloalquilo (C_3-C_7)

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene hasta tres preferiblemente hasta dos, heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), alquilsulfonilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di (C_1-C_4),-alquilamino- (C_1-C_4), -alquilo, alcanoilo (C_1-C_4) arilcarbonilo (C_6-C_{14}), heteroarilcarbonilo (C_5-C_{10}), alquilaminocarbonilo (C_1-C_4) o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y

Cada uno representa hidrogeno o representa alquilo (C_1-C_6)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y prodrogas,

Excepto para los compuestos de la fórmula general (I) en el cual el radical R^1 es un radical 2-tiofeno no sustituido y el radical R^2 es simultáneamente un radical fenil o mono o polisustituido y los radicales R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno simultáneamente hidrogeno

Y

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en el cual el radical

R^1 representa 2-tiofeno que es sustituido en la posición 5 pór un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo, trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

donde:

el radical "A" representa fenileno;

el radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado,

el cual esta unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno,

que tiene un grupo carbonilo directamente adyacente al átomo de nitrógeno enlazante y

en el cual un miembro del anillo de carbono se puede reemplazar por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O;

donde

el grupo "A" definido anteriormente puede ser opcionalmente mono o disustituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxazolidinona, por un radical del grupo que consiste de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 cada uno representan hidrogeno.

3. Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizados por que

R^1 representa tiofeno (tienilo) en particular 2-tiofeno que puede ser opcionalmente mono o polisustituido por alógeno, preferiblemente cloro

o bromo, o por alquilo (C_1-C_8), preferiblemente metilo donde el radical alquilo (C_1-C_8) por su parte puede ser opcionalmente mono o polisustituido por alógeno preferiblemente flúor,

R^2 representa uno de los grupos de adelante:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

Donde:

El radical "A" representa fenilo o naftilo, en particular fenilo;

El radical "B" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos del grupo que consiste de S, N, NO (N-oxido) y O;

El radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, el cual contiene hasta dos heteroátomos y/o miembros de cadena hetero del grupo que consiste de S, SO, SO_2, N, NO, (N-oxido) y O;

El radical "M" representa –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- o representa un enlace covalente;

Donde:

Los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden en cada caso opcionalmente ser mono o polisustituidos por un radical del grupo que consiste de alógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoilo (C_1-C_3); arilcarbonilo (C_6-C_{10}); heteroarilcarbonilo (C_5-C_6); alcanonoiloximetiloxi (C_1-C_3); $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OH^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo (C_1-C_4); ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo,

Donde alquilo (C_1-C_4) y ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo por su parte pueden ser opcionalmente sustituidos por un radical del grupo que consiste de ciano; -OH; $-OCH_3$, $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_V(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

Donde:

v es 0 o 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), u otro ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos pueden forman un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene hasta dos heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclopentilo, cicloexilo, alquisulfonilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di (C_1-C_4),-aluqilamino- (C_1-C_4), -alquilo, alcanoilo (C_1-C_3) o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y

Cada uno representa hidrogeno o representa alquilo (C_1-C_6)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y prodrogas,

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en los cuales el radical

R^1 es un radical 2-tiofeno no sustituido y el radical R^2 es simultáneamente un radical fenil o mono o polisustituido y los radicales R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno simultáneamente hidrogeno

Y

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en el cual el radical

R^1 representa 2-tiofeno el cual sustituido en la posición 5 por un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo, y trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

donde:

el radical "A" representa fenileno;

el radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado,

el cual esta unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno,

el cual tiene un grupo carbonilo directamente adyacente al átomo de nitrógeno enlazante y

en el cual un miembro del anillo de carbono puede ser reemplazado por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O;

donde

el grupo "A" definido anteriormente puede ser opcionalmente mono o disubstituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxazolidinona, por un radical del grupo que consiste de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano,

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 representan cada uno hidrogeno.

4. Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizados por que

R^1 representa 2-tiofeno que puede ser opcionalmente substituido en la posición 5 por un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metil o trifluorometilo

R^2 representa uno de los grupos de adelante:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

Donde:

El radical "A" representa fenilo o naftilo, en particular fenilo;

El radical "B" representa un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene hasta 2 heteroátomos del grupo que consiste de S, N, NO (N-oxido) y O;

El radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, que un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional y/o un miembro de cadena hetero del grupo que consiste de S, SO, SO_2, y O;

El radical "M" representa –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- o representa un enlace covalente;

Donde:

Los grupos "A", "B" y "D" definidos anteriormente pueden en cada caso ser opcionalmente mono o polisustituidos por un radical del grupo que consiste de alógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoilo (C_1-C_3); arilcarbonilo (C_6-C_{10}); heteroarilcarbonilo (C_5-C_6); alcanonoiloximetiloxi (C_1-C_3); -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$, alkilo (C_1-C_4); y ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo,

Donde alquilo (C_1-C_4) y ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo por su parte pueden ser opcionalmente sustituidos por un radical del grupo que consiste de ciano; -OH; -OCH_3, -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_V(NR^{27}R^{28})$ y –$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

Donde:

V es 0 o 1, preferiblemente 0, y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), u otro ciclopropilo, ciclopentilo o cicloexilo

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos pueden forman un heterociclo de 5 a 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene hasta dos heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son idénticos o diferentes e independientemente uno del otro cada uno representa hidrogeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclopentilo, cicloexilo, alquisulfonilo (C_1-C_4), hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), di (C_1-C_4),-alquilamino- (C_1-C_4), -alquilo, alcanoilo (C_1-C_3) o fenilcarbonilo,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son idénticos o diferentes y

Cada uno representa hidrogeno o representa alquilo (C_1-C_4)

Y sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y prodrogas,

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en el cual el radical R^1 es un radical 2-tiofeno no sustituido y el radical R^2 es simultáneamente un radical fenil o mono o polisustituido y los radicales R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno simultáneamente hidrogeno

Y

Excepto para los compuestos de fórmula general (I) en el cual el radical

R^1 representa 2-tiofeno el cual sustituido en la posición 5 por un radical del grupo que consiste de cloro, bromo, metilo, y trifluorometilo,

R^2 representa D-A-:

donde:

el radical "A" representa fenileno;

el radical "D" representa un heterociclo de 5 o 6 miembros saturado,

el cual esta unido a "A" por vía de un átomo de nitrógeno,

el cual tiene un grupo carbonilo directamente adyacente al átomo de nitrógeno enlazante y

en el cual un miembro del anillo de carbono puede ser reemplazado por un heteroátomo del grupo que consiste de S, N y O;

donde

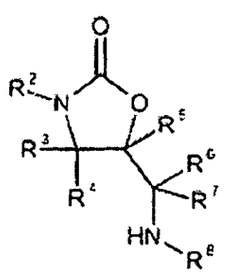
el grupo "A" definido anteriormente puede ser opcionalmente mono o disustituido en la posición meta con respecto al punto de unión de la oxazolidinona, por un radical del grupo que consiste de flúor, cloro, nitro, amino, trifluorometilo, metilo y ciano,

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 cada uno representa hidrogeno.

5. Proceso par preparar oxazolidinonas sustituidas de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, donde

de acuerdo a un proceso alternativo [A] ó [B]

[A] los compuestos de fórmula general (II)

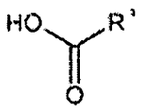


(II),

en el cual

los radicales R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son cada uno como se definió en la reivindicación 1

reaccionan con ácidos carboxílicos de la fórmula general (III)

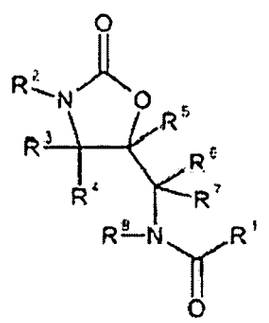


(III),

en la cual el radical R^1 es como se definió en la reivindicación 1,

u otro con los haluros de carbonilo correspondientes, preferiblemente cloruros de carbonilo, u otro con los anhídridos carboxílicos simétricos o mezclados correspondientes de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) definida anteriormente.

En solventes inertes si es apropiado en la presencia de un agente activante o acoplante y/o una base, para dar los compuestos de fórmula general (I)



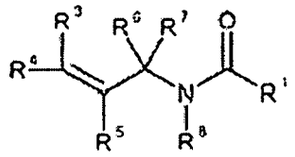
(I),

En la cual

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1

u otro de acuerdo a un proceso alternativo

[B] los compuestos de fórmula general (IV)

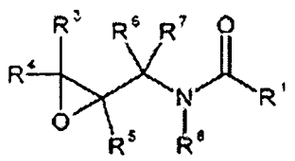


(IV).

en la cual

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1

son convertidos, utilizando un agente oxidante selectivo adecuado en un solvente inerte, en el epóxido correspondiente de la fórmula general (V)



(V),

en la cual

los radicales R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

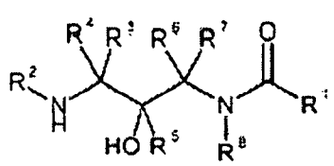
y, mediante la reacción en un solvente inerte, si es apropiado en la presencia de un catalizador, con una amina de la fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad (IV)$$

en la cual

el radical R^2 es como se definió en la reivindicación 1,

los compuestos de fórmula general (VII)



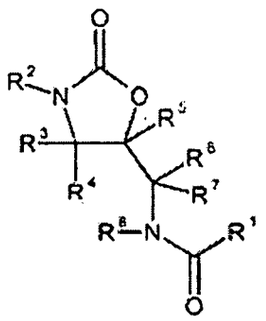
(VII),

en la cual

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

son inicialmente preparados y,

subsecuentemente, en un solvente inerte en la presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno, tales, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI), ciclisado para dar los compuestos de la fórmula general (I)



(I),

en la cual

los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son cada uno como se definió en la reivindicación 1,

donde ambos procesos alternativos [A] y para procesos alternativos [B]- en el caso de R^2 contienen un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene uno o mas heteroátomos idénticos o diferentes del grupo que consiste de N y S, una oxidación con un agente oxidante selectivo para lograr la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-oxido puede seguir

y/o

donde-ambos para proceso alternativo [A] y para procesos alternativos [B]- en el caso donde el compuesto preparado de esta manera tiene un grupo ciano en la molécula, una amidinación de este grupo ciano mediante métodos de costumbre puede seguir

y/o

donde- ambos para el proceso alternativo [A] y para el proceso alternativo [B]- en el caso donde el compuesto preparado de esta manera tiene un grupo aminoprotector BOC en la molécula, la remoción de este grupo protector amino BOC por métodos de costumbre puede seguir

y/o

donde-ambos para el proceso alternativo [A] y para el proceso alternativo [B]- en el caso donde el compuesto preparado de esta manera tiene un radical anilina o benzilamina en la molécula, una reacción de este grupo amino con varios reactivos tales como ácidos carboxílicos, anhídricos carboxílicos, cloruros de carbonilo, isocianatos, cloruros de sulfonilo o alquil haluros para dar los correspondientes derivados pueden seguir

y/o

donde-ambos para el proceso alternativo [A] y para el proceso alternativo [B]- en el caso donde el compuesto preparado de esta manera tiene un anillote fenilo en la molécula, una reacción con ácido clorosulfónico y la reacción posterior con aminas para dar las sulfonamidas correspondientes puede seguir.

6. Medicamentos, que comprenden al menos un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4 y uno o mas auxiliares o excipientes farmacológica mente aceptables.

215

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:	199 62 924.2
Anmeldetag:	24. Dezember 1999
Anmelder/Inhaber:	Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE
Bezeichnung:	Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung
IPC:	C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietiedt

A 9161
06/00
EDV-L

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Oxazolidinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

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

Die Aufrechterhaltung der normalen Hämostase – zwischen Blutung und Thrombose – unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Die unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thromben oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen

instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen führen; diese Erkrankungen werden im folgenden zusammenfassend auch als thromboembolische Erkrankungen bezeichnet. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen.

Diese thromboembolischen Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 199 ff., Stichwort „Blutgerinnung"; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Blutgerinnung"; Lubert Stryer, Biochemie, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH Heidelberg, 1990, Seiten 259 ff.).

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

Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapierung mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können

Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicomentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin"; Römpp Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin").

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate"; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K").

In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, *93*, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1998**, *3*, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9*, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, *23*, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, *3*, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv.

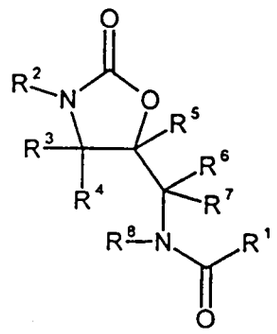
Drugs **1999**, *1 (1)*, 63). Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

Sie sollen insbesondere zur effizienteren Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen geeignet sein und hierbei die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik – zumindest teilweise – vermeiden, wobei unter dem Begriff „thromboembolische Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen verstanden werden.

Weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antikoagulantien, welche mit erhöhter Selektivität den Blutgerinnungsfaktor Xa inhibieren und hierbei die Probleme der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für thromboembolische Erkrankungen – zumindest teilweise – vermeiden sollen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

Insbesondere kann in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) der Rest

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl; $(C_1$-$C_8)$-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(=NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-aminocarbonyl.

Vorzugsweise kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, stehen, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder $(C_1$-$C_8)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der $(C_1$-$C_8)$-Alkylrest, vorzugsweise der Methylrest, gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können die Reste

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sein und insbesondere für Wasserstoff oder für $(C_1$-$C_6)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff, stehen.

Der Rest R^2, d.h. organische Rest, kann insbesondere ausgewählt sein aus den im folgenden aufgeführten Substituentengruppen:

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kann der Rest

R^2 insbesondere für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei:

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1-C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls

bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

bedeuten, wobei $(C_1$-$C_4)$-Alkyl und $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder $(C_1$-$C_6)$-Alkoxy substituiert sein können;

Des weiteren kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine der folgenden Gruppen stehen:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für $(C_6$-$C_{14})$-Aryl, vorzugsweise für $(C_6$-$C_{10})$-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder

unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

Bevorzugt sind ebenso Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder

Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29}; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})$=NR^{29},

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

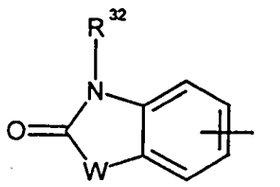
und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_3)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

Ebenso kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel stehen:



,

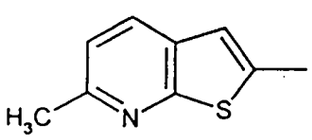
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

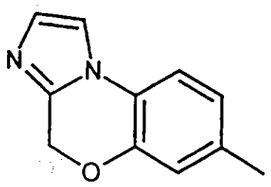
Darüber hinaus kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

Schließlich kann in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



sein.

Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, *9* (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bekannt (WO-A-99/31092).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfaßt.

Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

(C_1-C_8)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_6)-Alkyl und (C_1-C_4)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_4)-Alkyl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

$(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_3$-$C_5)$-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Cycloalkanoyl.

$(C_1$-$C_8)$-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. $(C_1$-$C_6)$-Alkoxy und $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass $(C_1$-$C_4)$-Alkoxy bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

Mono- oder Di-$(C_1$-$C_4)$-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

$(C_1$-$C_6)$-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen

wie z. B. (C_1-C_5)-Alkanoyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl und (C_1-C_3)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyl bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab.

(C_3-C_7)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

(C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

(C_6-C_{14})-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthren und Anthracen. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C_6-C_{10})-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C_6-C_{10})-Aryl bevorzugt ist.
Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Arylcarbonyl.

(C_5-C_{10})-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl,

Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z. B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl.

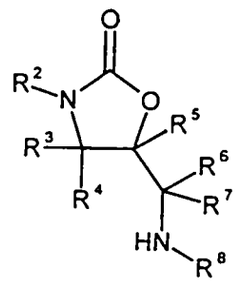
Ein 3- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter cyclischer Kohlenwasserstoff mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C_3-C_7)-Cycloalkylrest, wie oben definiert, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z. B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei man

entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

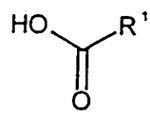


(II),

in welcher

die Reste R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



(III),

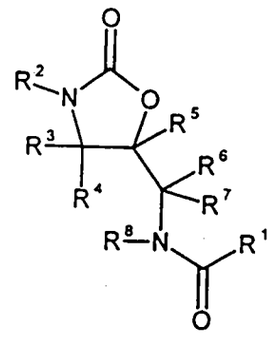
in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder

gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

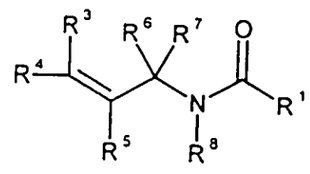
in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

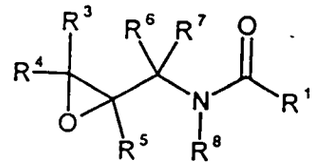


(IV),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



(V),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

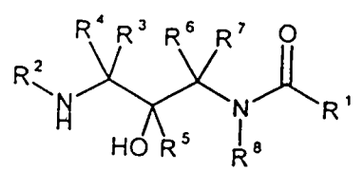
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2 - NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



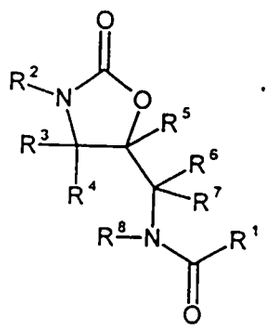
(VII),

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder

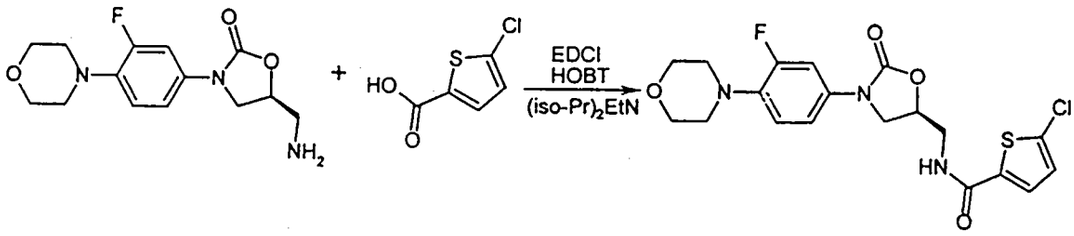
mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

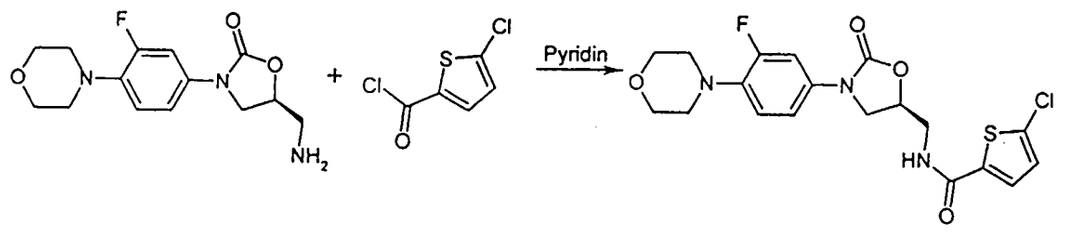
und / oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

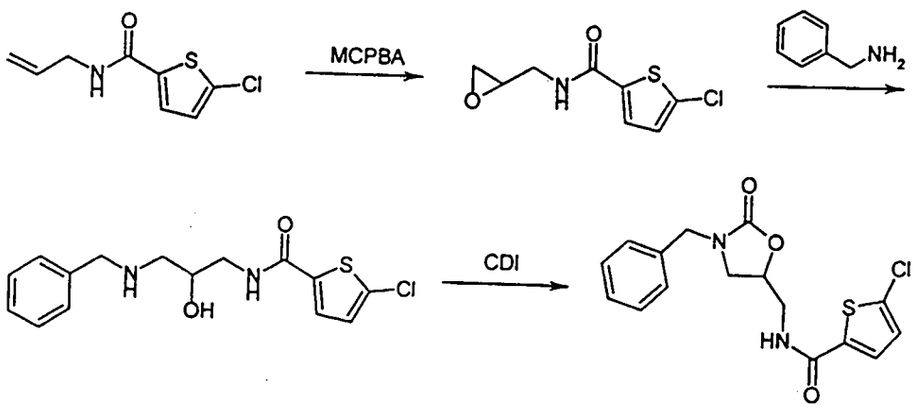
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

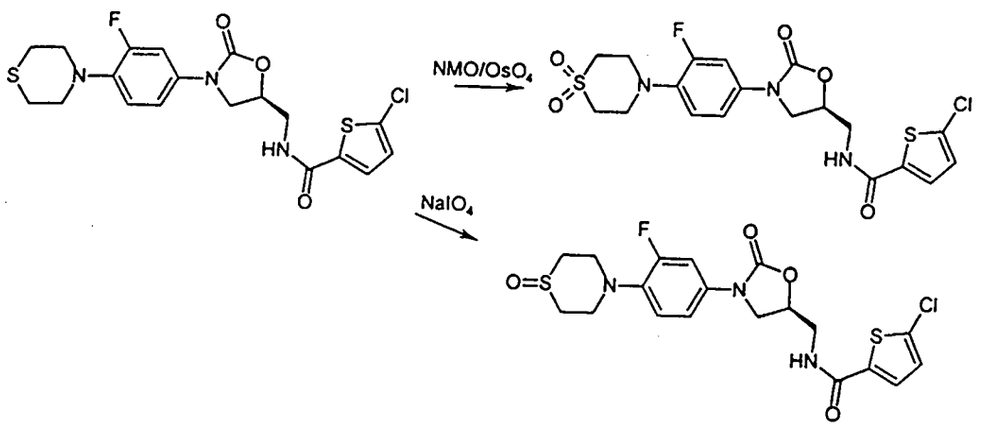




[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid • HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol • H_2O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –78 °C bis zur Rückflußtemperatur, bevorzugt im Bereich von 0 °C bis Rückflußtemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder

N-Oxid kommen beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680 sowie WO-A-97/10223.

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen. Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 verwiesen werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al. J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al. J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory et al. J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als Antikoagulantien und können daher bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen. Zu den „thromboembolischen Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - gleichermaßen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Schließlich kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Atherosklerose und Arthritis in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und von Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

Als „selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50}-Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50}-Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Oxazolidinone der Formel (I), die insbesondere eine unerwartete, starke und selektive Hemmung von Faktor Xa bewirken, wobei dies auch für die per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen gilt.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten und für die zuvor genannten Indikationen einsetzbar sind.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär). Insbesondere geeignet sind die orale und intravenöse Applikation. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von thromboembolischen Erkrankungen liegt.

Die neuen Wirkstoffe der allgemeinen Formel (I) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 95-Gew.-%, bevorzugt in 0,5 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 1 bis 85 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung

von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere etwa 0,5 bis 8 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen bei intravenöser bzw. oraler Applikation abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) - einschließlich auch der per Disclaimer vom Stoffschutz ausgeschlossenen Verbindungen - zeichnen sich gegenüber herkömmlichen Präparaten zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere dadurch aus, dass durch die

selektive Hemmung des Faktors Xa eine größere therapeutische Breite erreicht wird. Dies bedeutet für den Patienten ein geringeres Blutungsrisiko und für den behandelnden Arzt eine bessere Einstellbarkeit des Patienten. Außerdem erfolgt - durch den Mechanismus bedingt - ein schneller Wirkeintritt. Vor allem aber erlauben die erfindungsgemäßen Verbindungen eine orale Applikationsform, worin ein weiterer Vorteil der Therapie mit den erfindungsgemäßen Verbindungen liegt.

Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, welche die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken sollen.

BEISPIELE

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25 °C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25 °C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l $CaCl_2$, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37 °C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC_{50}-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37 °C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/ Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/ 50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12 °C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluß durch einen um die Arteria carotis distal von dem

verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

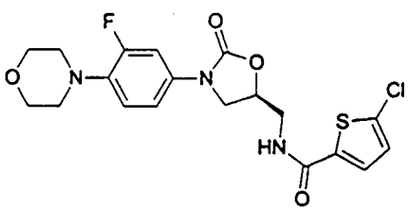
Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluß abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf –12 °C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluß wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

B Herstellungbeispiele

Die folgenden Beispiele 1 bis 13 und 17 bis 19 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A]. Die Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für die gegebenenfalls durchgeführte selektive Oxidation.

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39g (0.53 ml; 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert.

Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt

(Smp.) von 197 °C.

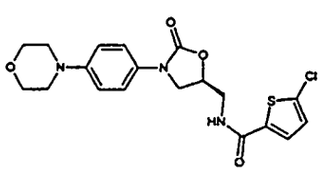
R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Beispiel 2

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-{[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbamat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

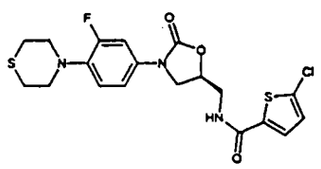
Smp.: 198 °C;

IC_{50}-Wert = 43 nM;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 680) erhalten.

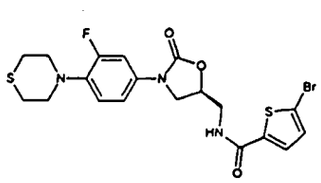
Smp.: 193 °C;

Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

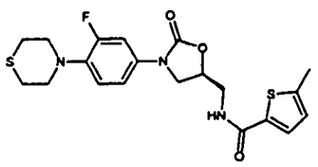


5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 200 °C.

Beispiel 5

N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid

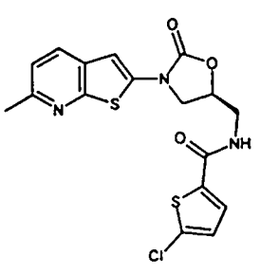


N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167 °C.

Beispiel 6

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



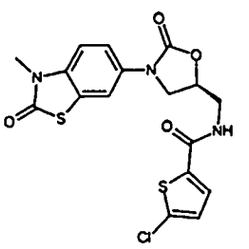
5-Chloro-N-{[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247 °C.

Beispiel 7

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



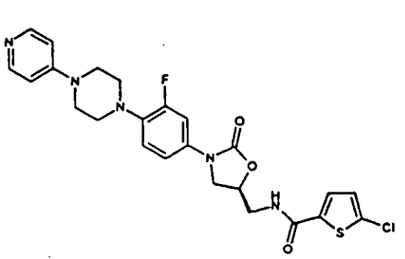
wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217 °C.

Beispiel 8

5-Chloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-[((5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



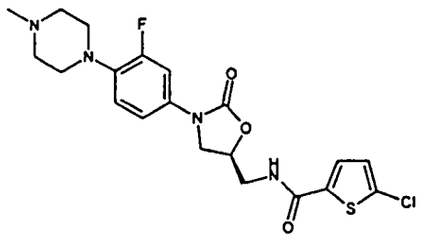
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

MS (ESI) 516 (M+H),Cl-Muster.

Beispiel 9

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

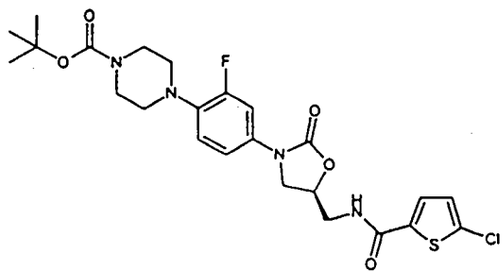


wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

Beispiel 10

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

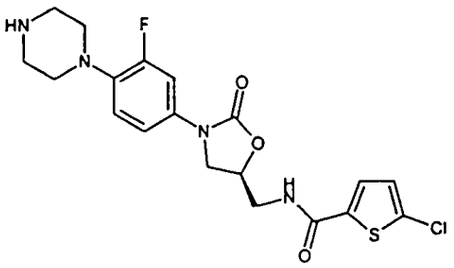
Smp.: 184 °C;

R_f (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten

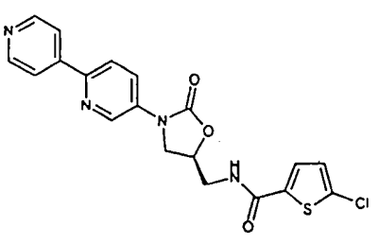
IC_{50}-Wert = 140 nM;

^{1}H-NMR [d_6-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9(m, 1H), 4.05-4.2(m, 1H), 4.75-4.9(m, 1H), 7.05-7.25(m, 3H), 7.5(dd, 1H), 7.7(d, 1H), 8.4(broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

5-Chloro-N-[((5S)-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-[((5S)-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4`-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

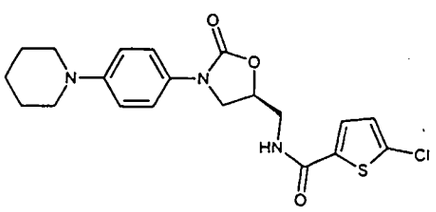
R_f (SiO_2, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

Beispiel 13

5-Chloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

5-Chloro-N-{[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid



wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

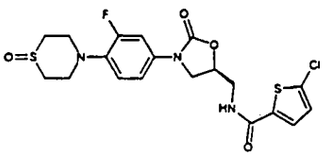
R_f (SiO_2, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205 °C.

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

Beispiel 14

5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]^4,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0 °C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0 °C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257 °C;

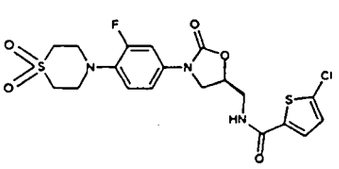
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 15

Darstellung von 5-Chloro-N-({(5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]^6,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



Man versetzt 5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238 °C;

R_f (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC_{50}-Wert = 210 nM;

MS (DCI): 505 ($M+NH_4$), Cl-Muster.

Beispiel 16

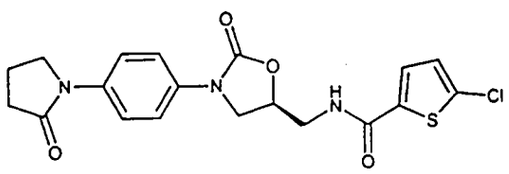
5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid N-oxid

5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid N-oxid wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-{[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

Beispiel 17

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheseschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert IC_{50}= 4 nM auf (Testmethode für den IC_{50}-Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung").

Smp.: 229 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

.4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit $MgSO_4$ und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter Argon bei –10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamat hinzu. Anschließend gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) *R*-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148 °C und einem R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0 °C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0 °C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N`-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA–Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft

man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Smp. von 229 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05, Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.15(t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Beispiel 18

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50}=40 nM;

Smp.: 216 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid.

IC_{50}=270 nM;

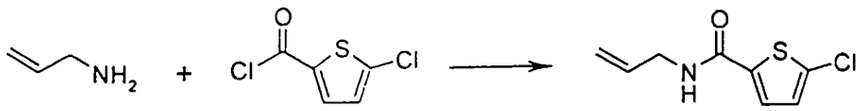
Smp.: 181 °C;

R_f-Wert (SiO_2, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

Beispiel 20

Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g , 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

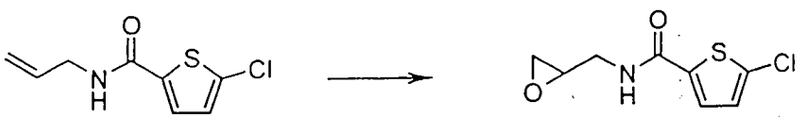
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 219 ($M+NH_4$, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC: rt (%) = 3.96 min (98.9).

Beispiel 21

Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumthiosulfid-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-

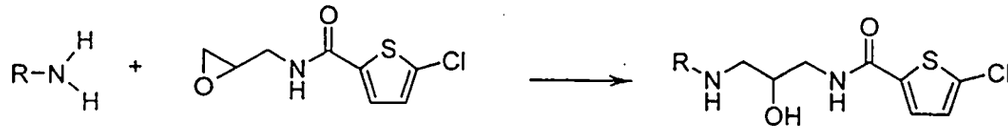
Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) =253 ($M+NH_4$, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC: rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid.



Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80 °C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methano-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.87 min (97.9).

Beispiel 23

5-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 4.04 min (100).

Beispiel 24

5-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 4.12 min (100).

Beispiel 25

5-Chloro-N-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.60 min (95.4).

Beispiel 26

5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC: rt (%) = 3.76 min (94.2).

Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-*N*-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten



Zu einer Lösung von substituiertem *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimdazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70 °C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

HPLC: rt (%) = 4.33 min (100).

Beispiel 28

5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC: rt (%) = 4.13 min (100).

Beispiel 29

5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: rt = 4.12 min

Beispiel 30

5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC: rt = 4.17 min

Die folgenden Beispiele 31 bis 35 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch

wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyliodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

Auf diese Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.63 min

Beispiel 32:

5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.61 min

Beispiel 33:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.70 min

Beispiel 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.82 min

Beispiel 35:

N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC: rt = 2.60 min

Die in den vorangegangenen Beispielen 1-35 angegebenen IC_{50}-Werte beziehen sich auf die Testmethode „Messung der Faktor Xa-Hemmung", wie sie zuvor beschrieben ist unter dem Abschnitt A „Bewertung der physiologischen Wirksamkeit", allgemeine Testmethode a.1).

Die in den vorrangegangenen Beispielen 20-35 angegebenen HPLC-Daten wurden unter folgenden Bedingungen erhalten:

HPLC-Parameter:

Lösung A: Acetonitril, Lösung B: 0.6 g 30% ige HCl in Wasser

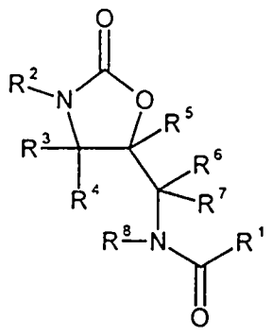
Fluss: 0.6 ml/min; Säulenofen 50°C; Säule: Symmetrie C18 2,1x150 mm

Gradient:	Zeit [min]	%A	%B	Fluss
	0	10	90	0,6
	4	90	10	0,6
	9	90	10	0,6

Die Einheit der Retentionszeiten (rt) ist Minuten.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs,

ausgenommen jedoch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen der Rest R^1 ein unsubstituierter 2-Thiophenrest ist und gleichzeitig der Rest R^2 einen ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest darstellt und gleichzeitig die Reste R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 jeweils Wasserstoff bedeuten.

280

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl; $(C_1\text{-}C_8)$-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(=NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-aminocarbonyl.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder $(C_1\text{-}C_8)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der $(C_1\text{-}C_8)$-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_6)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H; $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten

und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl,

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1-C_4)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können;

8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

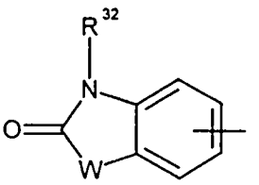
R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-

292

Hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$-Aminoalkyl, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_3)$-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



,

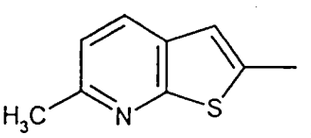
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

11. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

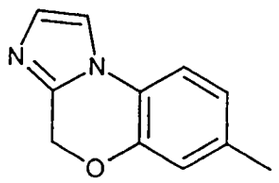
R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



ist.

12. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

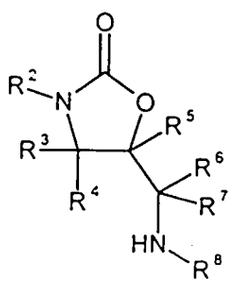


ist.

13. Verfahren zur Herstellung von substituierten Oxazolidinonen gemäß Ansprüchen 1 bis 12, wobei man

entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

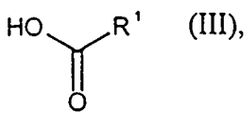


(II),

in welcher

die Reste R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



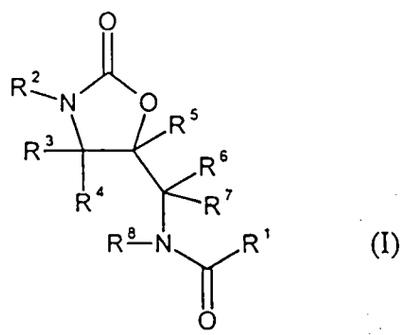
(III),

in welcher

der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

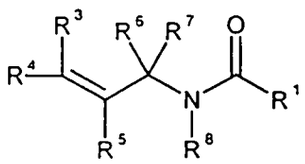
in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

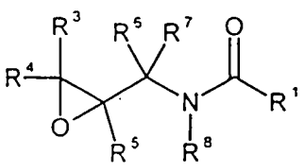


(IV),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



(V),

in welcher

die Reste R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

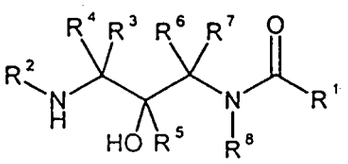
und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \text{(VI)},$$

in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



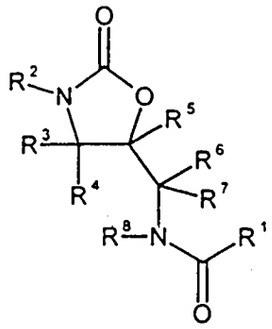
(VII),

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z. B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in welcher

die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 die oben angegebene Bedeutung haben,

cyclisiert,

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, daß R^2 einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

wobei sich - sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] - für den Fall, daß das auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann.

14. Substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

15. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

16. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

17. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

18. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

19. Substituierte Oxazolidinone der allgemeien Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

20. Arneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens ein substituiertes Oxazolidinon der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- oder Trägerstoffe.

21. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

22. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 oder 21 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

23. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

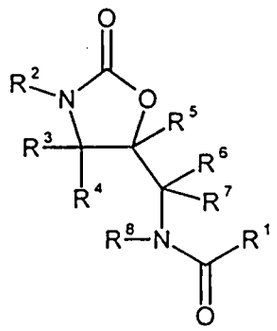
24. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

25. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20 zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

300

26. Verwendung von substituierten Oxazolidinonen der Formel (I) gemäß Ansprüchen 1 bis 12 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

27. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und

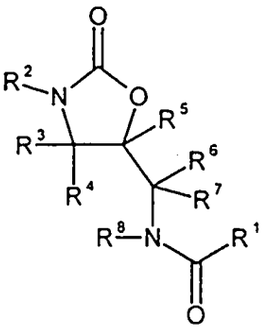
für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlußkrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen.

301

28. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

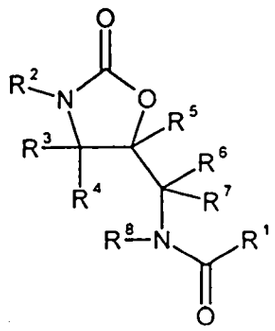
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch Inhibierung von Faktor Xa positiv beeinflusst werden.

362

29. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

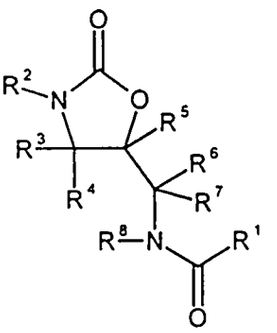
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC).

303

30. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

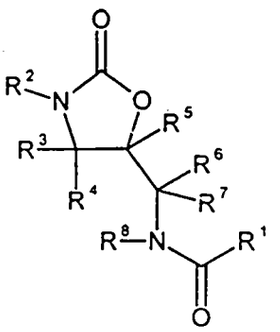
R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen wie Atherosklerose; Arthritis; Alzheimer'sche Erkrankung oder Krebs.

31. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

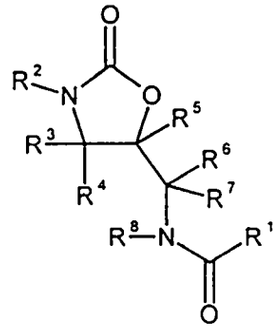
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verhinderung der Blutkoagulation *ex vivo*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

305

32. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in welcher:

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Prodrugs

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Inhibierung von Faktor Xa.

33. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; (C_1-C_8)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; (C_1-C_8)-Alkoxy; Imidazolinyl; $-C(NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C_1-C_4)-alkyl-aminocarbonyl.

34. Verwendung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C_1-C_8)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C_1-C_8)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann.

35. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6)-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder für (C_1-C_4)-Alkyl, insbesondere für Wasserstoff, stehen.

36. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 6, vorzusgweise zwischen 1 und 3, bedeutet,

n entweder 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl zwischen 0 und 3, vorzusgweise entweder 0 oder 1, bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl; (C_1-C_4)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; (C_3-C_7)-Cycloalkyl; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H; (C_1-C_4)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl steht,

Y für einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 3 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Halogen; (C_1-C_4)-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_5)-Alkanoyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Halogen; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und (C_1-C_4)-Alkyl,

worin (C_1-C_4)-Alkyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl oder (C_1-C_3)-Alkanoyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann.

37. Verwendung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o_1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o_2}\text{-}$$

wobei

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 bedeutet,

n eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

p eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_1 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

o_2 eine ganze Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff; Methyl; Methoxy; Hydroxy oder Fluor stehen,

X und X' gleich oder verschieden sind und für O; N-R^{11} oder eine kovalente Bindung stehen,
wobei R^{11} für H oder Methyl steht,

Y für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest steht, der gegebenenfalls 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Gruppe von N, O, S, SO und SO_2 enthält, insbesondere Cyclohexyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Diazepinyl, Pyrrolidinyl und Piperidinyl,

wobei:

dieser Rest Y gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen oder einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten

cyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls bis zu 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Gruppe von N, O und S enthält und

wobei dieser gegebenenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; Hydroxy; Fluor; Chlor; $(C_1$-$C_4)$-Alkyl; $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; und $-NR^{14}R^{15}$,

wobei:

R^{12} Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet;

R^{13} und $R^{13'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

R^{13} und $R^{13'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl;

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl oder aber Acetyl bedeuten;

und/oder

dieser Rest Y darüberhinaus gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Oxo; Cyano; Thiono; Fluor; Chlor; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ und Methyl,

worin Methyl gegebenfalls seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Hydroxy; Cyano; $-NR^{16}R^{17}$ und $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

wobei:

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl oder Acetyl bedeuten;

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeutet;

R^{19} und $R^{19'}$ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder $(C_3$-$C_7)$-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{19} und $R^{19'}$ gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S enthalten kann, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

38. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:

$$Z\text{-}(CO)_t\text{-}(CR^{20}R^{21})_s\text{-}\,,$$

wobei:

s eine ganze Zahl zwischen 1 und 6 bedeutet,

t entweder 0 oder 1 bedeutet,

R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, Hydroxy oder Fluor stehen,

Z für einen Rest steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe von Cyano; $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; und $-NR^{25}R^{26}$,

wobei:

u entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{22}, R^{23} und R^{24} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl, vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, bedeuten,

und/oder

R^{22} und R^{23} gemeinsam mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls bis zu 2 weitere Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe N, O, S, SO und/oder SO_2 enthalten kann;

R^{25} und R^{26} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_4)$-Alkyl oder $(C_3\text{-}C_7)$-Cycloalkyl,

vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, bedeuten, wobei (C_1-C_4)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C_1-C_6)-Alkoxy substituiert sein können;

39. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für (C_6-C_{14})-Aryl, vorzugsweise für (C_6-C_{10})-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatomen und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für –NH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C_1-C_6)-Alkanoyl; (C_3-C_7)-Cycloalkanoyl; (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl; (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_6)-Alkanoyloxymethyloxy; -$COOR^{27}$; -SO_2R^{27}; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OR^{30}; -$NR^{30}R^{31}$, (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl,

wobei (C_1-C_6)-Alkyl und (C_3-C_7)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR^{27}; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder (C_3-C_7)-Cycloalkyl bedeuten

und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, (C_3-C_7)-Cycloalkyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-Hydroxyalkyl, (C_1-C_4)-Aminoalkyl, Di-(C_1-C_4)-alkylamino-(C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-Alkanoyl, (C_6-C_{14})-Arylcarbonyl, (C_5-C_{10})-Heteroarylcarbonyl, (C_1-C_4)-Alkylaminocarbonyl oder $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$ bedeuten.

40. Verwendung nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A" für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;

der Rest „B" für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D" für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO_2, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M" für –NH-, -O-, -NH-CH_2-, -CH_2-NH-, -OCH_2-, -CH_2O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A", „B" und „D" jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C_1-C_3)-Alkanoyl; (C_6-C_{10})-Arylcarbonyl; (C_5-C_6)-Heteroarylcarbonyl; (C_1-C_3)-Alkanoyloxymethyloxy; -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; -$CONR^{28}R^{29}$; -$SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; -$NR^{30}R^{31}$; (C_1-C_4)-Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C_1-C_4)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH_3; -$NR^{28}R^{29}$; -$CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ und -$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27}, R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten

und/oder

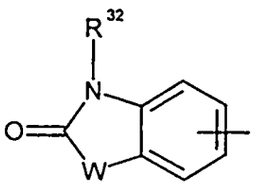
R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebundnen sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_4)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C_1-C_4)-Alkylsulfonyl, (C_1-C_4)-

Hydroxyalkyl, $(C_1$-$C_4)$-Aminoalkyl, Di-$(C_1$-$C_4)$-alkylamino-$(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_3)$-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten.

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 für eine Gruppe der folgenden Formel steht:



,

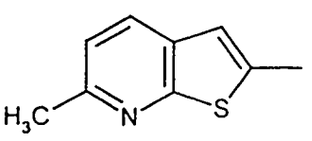
wobei

R^{32} für Wasserstoff oder $(C_1$-$C_4)$-Alkyl, vorzugsweise für Wasserstoff oder Methyl, und

W für S, NH oder O, vorzugsweise für S, steht.

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel

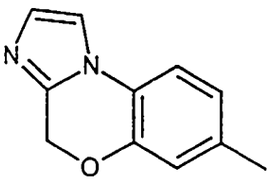


ist.

319

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I)

R^2 eine Gruppe der folgenden Formel



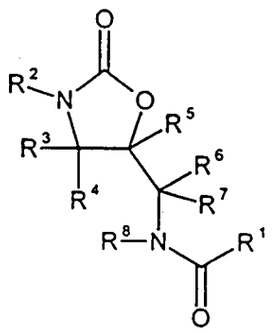
ist.

320

Zusammenfassung

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Es werden neue Oxazolidinonderivate der allgemeinen Formel (I)



(I),

Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen beschrieben.

329

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente Alemana No. 199 62 924.2 escrita en Alemán, para el invento denominado: **OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO.**

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

(emblema)

CERTIFICADO DE PRIORIDAD REFERENTE A LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE

Expediente No.	:	199 62 924.2
Fecha de presentación	:	24 DE DICIEMBRE DE 1999
Nombre del Solicitante	:	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT Leverkusen/Alemania.
Título del Invento	:	OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS Y SU USO
Clasificación	:	C07 D y A61K

Las piezas anexas son una reproducción fiel y exacta de la documentación original de esta solicitud.

Munich, el día 20 de Septiembre de 2000

OFICINA ALEMANA DE PATENTES Y MARCA

El Presidente

Por Delegación

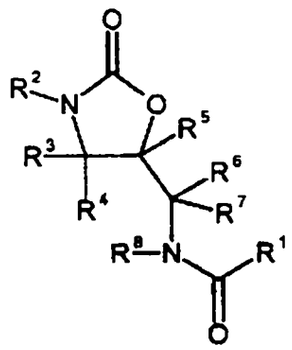
((firma ilegibble))

Nietiedt

Cinta tricolor y Sello de Oblea

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

exceptuados sin embargo los compuestos de fórmula general (I) en los que el resto R^1 es un resto 2-tiofeno no substituido y al mismo tiempo el resto R^2 representa un resto fenilo mono o polisubstituido y al mismo tiempo los restos R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 significan respectivamente hidrógeno.

2. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C_1-C_8, que dado el caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_6; imidazolinilo; $-C(=NH)NH_2$; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

3. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 2, caracterizados porque

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_8, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_8 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

4. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente

hidrógeno o alquilo C_1-C_4, en especial hidrógeno.

5. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significifica 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente, representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o

parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí

significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

6. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 5, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 a 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano;

hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o

también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; $-OH$; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; $-N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{16})NR^{19}R^{19'}$ y metilo,

pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{16})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un

heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

7. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$,

en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-

C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo,

y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

8. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-

C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y $-C(NR^{27}R^{26})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-

C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4, arilcarbonilo C_6-C_{14}, heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}, alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

9. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 8, caracterizados porque

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6

eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; -OH; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; -OH; $-OCH_3$; $-NR^{28}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y R^{27}, R^{26} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan

hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

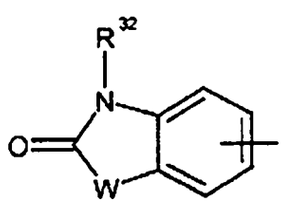
y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

10. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 representa un grupo de la siguiente fórmula:



,

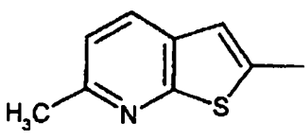
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

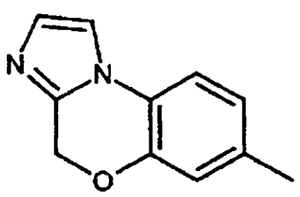
11. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula



12. Compuestos de fórmula general (I) conforme a la reivindicación 1, caracterizados porque

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula

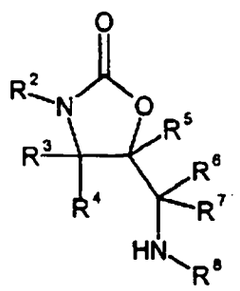


13. Procedimiento para la preparación de oxazolidinonas substituidas conforme a las reivindicaciones 1 a 12, en el que

o bien según una alternativa de procedimiento

[A] Se hacen reaccionar compuestos de fórmula general

(II)

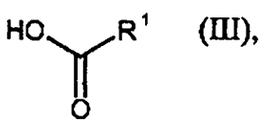


(II),

en la que

los restos R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 tienen el significado anteriormente indicado,

con ácidos carboxílicos de fórmula general (III)



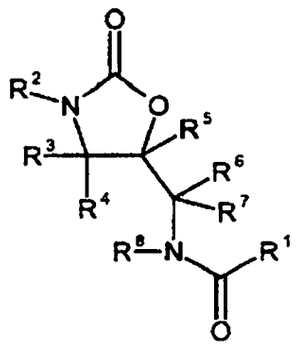
(III),

en la que

el resto R^1 tiene el significado anteriormente indicado,

o bien con los correspondientes halogenuros de los ácidos carboxílicos, preferiblemente los cloruros de los ácidos carboxílicos, o bien con los correspondientes anhídridos simétricos o mixtos de los ácidos carboxílicos de fórmula general (III) anteriormente definidos,

en disolventes inertes, dado el caso en presencia de un reactivo de activación o de acoplamiento y/o una base, para obtener compuestos de fórmula general (I)



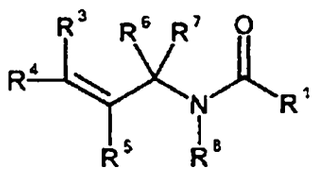
(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

o bien según una alternativa de procedimiento

[B] Se transforman compuestos de fórmula general (IV)

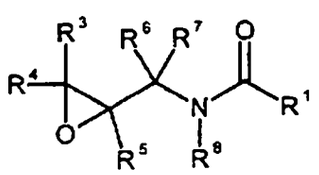


(IV),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

con un oxidante selectivo adecuado en un disolvente inerte, en el correspondiente epóxido de fórmula general (V)



(V),

en la que

los restos R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

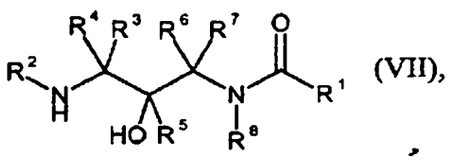
y por reacción en un disolvente inerte, dado el caso en presencia de un catalizador, con una amina de fórmula general (VI)

$$R^2\text{-}NH_2 \qquad \textbf{(VI)},$$

en la que

el resto R^2 tiene el significado anteriormente indicado,

se obtienen en primer lugar los compuestos de fórmula general (VII)



(VII),

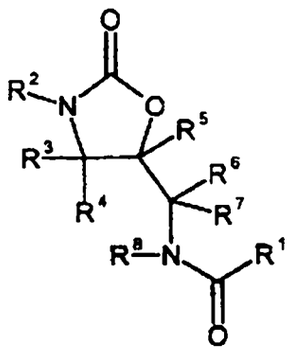
en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

y

a continuación, en disolventes inertes y en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como p.ej. carbonildiimidazol (CDI), se ciclan obteniéndose los

compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

los restos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 tienen el significado anteriormente indicado,

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que R^2 contenga un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado con uno o varios heteroátomos iguales o distintos del grupo de N y S, puede realizarse a continuación una oxidación con un oxidante selectivo para formar la correspondiente sulfona, sulfóxido o N-óxido,

y/o

en donde, tanto en la alternativa [A] de procedimiento como también en la alternativa [B] de procedimiento, en el caso de que el compuesto preparado de este modo presente un grupo ciano en la molécula, puede

realizarse a continuación una amidinación de este grupo ciano por métodos convencionales.

14. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

15. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

16. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

17. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para el

tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

18. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

19. Oxazolidinonas substituidas de fórmula general (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

20. Medicamento o composición farmacéutica que contiene al menos una oxazolidinona substituida de fórmula (I) conforme a las reivindicaciones 1 a 12 así como uno o varios coadyuvantes o vehículos farmacéuticamente inocuos.

21. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable), reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass

aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

22. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 ó 21 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

23. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

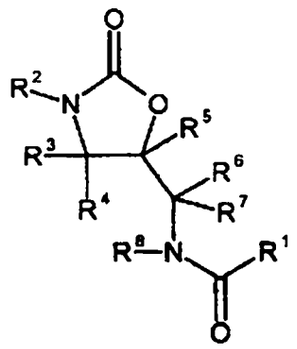
24. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

25. Medicamento o composición farmacéutica conforme a la reivindicación 20 para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

26. Uso de oxazolidinonas substituidas de fórmula (I)

conforme a las reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

27. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

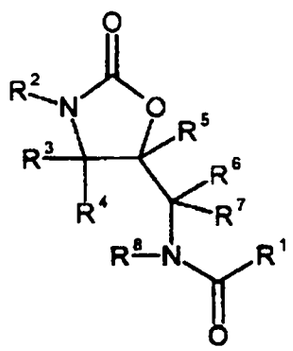
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades tromboembólicas, en especial infarto cardiaco, angina de pecho (incluida la angina inestable),

reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas.

28. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

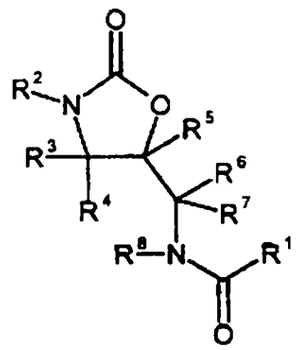
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de

enfermedades que se ven influidas positivamente mediante la inhibición del factor Xa.

29. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

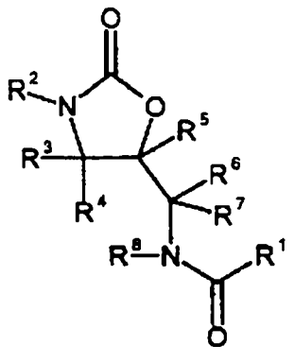
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (DIC).

30. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

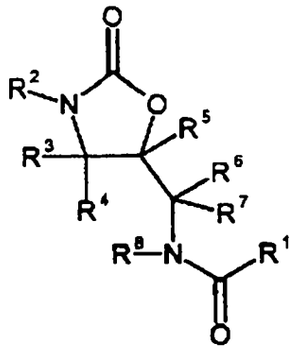
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades como aterosclerosis; artritis; enfermedad de Alzheimer o cáncer.

31. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

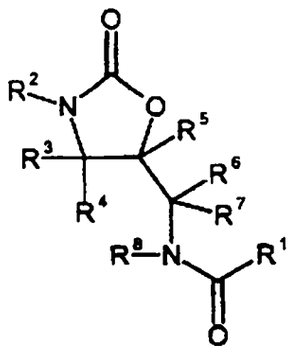
R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para impedir la coagulación sanguínea *ex vivo*, en especial en sangre conservada o en muestras biológicas que contienen factor Xa.

32. Uso de compuestos de fórmula general (I)



(I),

en la que

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido;

R^2 representa un resto orgánico discrecional;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6

y sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables,

para la fabricación de medicamentos o composiciones farmacéuticas para la inhibición del factor Xa.

33. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^1 representa tiofeno (tienilo) dado el caso benzocondensado, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con un resto del grupo de halógeno; ciano; nitro; alquilo C_1-C_8, que dado el

caso puede estar a su vez mono o polisubstituido con halógeno; cicloalquilo C_3-C_7; alcoxi C_1-C_8; imidazolinilo; -C(=NH)NH_2; carbamoílo; y mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo.

34. Uso conforme a la reivindicación 33, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^1 representa tiofeno (tienilo), especialmente 2-tiofeno, que dado el caso puede estar mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o alquilo C_1-C_8, preferiblemente metilo, pudiendo estar el resto alquilo C_1-C_6 a su vez dado el caso mono o polisubstituido con halógeno, preferiblemente flúor.

35. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4, en especial hidrógeno.

36. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 6, preferiblemente entre 1 y 3,

n significifica 0 ó 1,

p significa un número entero entre 0 y 3, preferiblemente 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo; alcoxi C_1-C_4, preferiblemente metoxi; cicloalquilo C_3-C_7; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O; N-R^{11} o un enlace covalente,

representando R^{11} H; alquilo C_1-C_4, preferiblemente metilo o cicloalquilo C_3-C_7,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene 1 a 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de

hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno de 3 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que dado el caso contiene hasta 3 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; halógeno; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$,

en los que:

R^{12} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_5;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; halógeno; $-OR^{16}$; $=NR^{16}$; $-NR^{16}R^{17}$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y alquilo C_1-C_4,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7 o alcanoílo C_1-C_3;

R^{18} significa hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí

significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S.

37. Uso conforme a la reivindicación 36, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Y\text{-}X'\text{-}(CH_2)_p\text{-}X\text{-}(CO)_n\text{-}(CH_2)_{o1}\text{-}(CR^9R^{10})_m\text{-}(CH_2)_{o2}\text{-}$$

en la que

m significa un número entero entre 0 y 3,

n significifica el número entero 0 ó 1,

p significa el número entero 0 ó 1,

o1 significa el número entero 0 ó 1,

o2 significa el número entero 0 ó 1,

R^9 y R^{10} son iguales o distintos y representan hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi o flúor,

X y X' son iguales o distintos y representan O;

$N\text{-}R^{11}$ o un enlace covalente,

representando R^{11} H o metilo,

Y representa un resto de hidrocarburo cíclico saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene 1 a 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena iguales o distintos del grupo de N, O, S, SO y SO_2, en especial ciclohexilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazepinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

pudiendo estar este resto Y dado el caso substituido con un resto de hidrocarburo cíclico aromático de 5 a 6 eslabones o con uno saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso contiene hasta 2 heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S y

pudiendo estar este dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de ciano; hidroxi; flúor; cloro; alquilo C_1-C_4, $-C(=NR^{12})NR^{13}R^{13'}$; y $-NR^{14}R^{15}$, en los que:

R^{12} significa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R^{13} y $R^{13'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

R^{13} y $R^{13'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo;

R^{14} y R^{15} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo o también acetilo;

y/o

este resto Y además puede estar dado el caso substituido con un resto del grupo de oxo; ciano; tiono; flúor; cloro; -OH; $-OCH_3$; $=NR^{16}$; $-NH_2$; -

$N(CH_3)_2$; $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$ y metilo,

pudiendo estar el metilo dado el caso substituido a su vez con un resto del grupo de hidroxi; ciano; $-NR^{16}R^{17}$ y $-C(=NR^{18})NR^{19}R^{19'}$,

en los que:

R^{16} y R^{17} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo, cicloalquilo C_3-C_7 o acetilo;

R^{18} significa hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

R^{19} y $R^{19'}$ son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, metilo o cicloalquilo C_3-C_7;

y/o

R^{19} y $R^{19'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos de la serie de N, O y/o S, en especial piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

38. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la fórmula siguiente:

$$Z-(CO)_t-(CR^{20}R^{21})_s-$$

en la que:

s significa un número entero entre 1 y 6,

t significa 0 ó 1,

R^{20} y R^{21} son iguales o distintos y representan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, hidroxi o flúor,

Z representa un resto escogido del grupo de ciano, $-C(NR^{22}R^{23})=NR^{24}$; $-CO(NH)_uNR^{22}R^{23}$; y $-NR^{25}R^{26}$,

en los que:

u significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y

R^{22}, R^{23} y R^{24} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno o metilo,

y/o

R^{22} y R^{23} junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener hasta otros 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de

N, O, S, SO y/o SO_2;

R^{25} Y R^{26} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7, preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con hidroxi o alcoxi C_1-C_6.

39. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa arilo C_6-C_{14}, preferiblemente arilo C_6-C_{10}, en especial fenilo o naftilo, con muy especial preferencia fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de

5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 3 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, en especial hasta 2 heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena, de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 4 a 7 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta tres heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO-, -COO-, -OOC-, -S- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; nitro; carbamoílo; piridilo; alcanoílo C_1-C_6; cicloalcanoílo C_3-C_7; arilcarbonilo C_6-C_{14}; heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}; alcanoiloxi C_1-C_6-metiloxi; $-COOR^{27}$; $-SO_2R^{27}$; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{26}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OR^{30}$; $-NR^{30}R^{31}$, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OR^{27}$; $-NR^{26}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{26})$ y -

$C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1 y

R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7,

y/o

R^{27} y R^{28} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones con hasta tres, preferiblemente hasta dos, heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_7, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_4, arilcarbonilo C_6-C_{14}, heteroarilcarbonilo C_5-C_{10}, alquilaminocarbonilo C_1-C_4 o -$CH_2C(NR^{27}R^{28})=R^{29}$.

40. Uso conforme a la reivindicación 39, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa uno de los siguientes grupos:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

en los que:

el resto "A" representa fenilo o naftilo, en especial fenilo;

el resto "B" representa un heterociclo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene hasta 2 heteroátomos de la serie de S, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "D" representa un heterociclo de 5 a 6 eslabones, saturado o parcialmente insaturado, que contiene hasta dos heteroátomos y/o hetero-miembros de cadena de la serie de S, SO, SO_2, N, NO (N-óxido) y O;

el resto "M" representa -NH-, -O-, $-NH-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, -CONH-, -NH-CO- o representa un enlace covalente;

pudiendo estar los grupos "A", "B" y "D" anteriormente definidos dado el caso respectivamente mono o polisubstituidos con un resto del grupo de halógeno; trifluorometilo; oxo; ciano; piridilo; alcanoílo C_1-C_3; arilcarbonilo C_6-C_{10}; heteroarilcarbonilo C_5-C_6; alcanoiloxi C_1-C_3-metiloxi; $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$; $-CONR^{28}R^{29}$; $-SO_2NR^{28}R^{29}$; $-OH$; $-NR^{30}R^{31}$; alquilo C_1-C_4; y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

pudiendo estar el alquilo C_1-C_4 y ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo a su vez dado el caso substituidos con un resto del grupo de ciano; $-OH$; $-OCH_3$; $-NR^{26}R^{29}$; $-CO(NH)_v(NR^{27}R^{28})$ y $-C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$,

en los que:

v significa 0 ó 1, preferiblemente 0, y R^{27}, R^{28} y R^{29} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

y/o

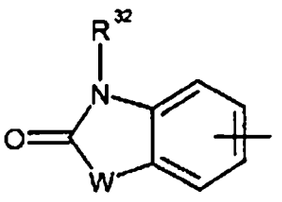
R^{27} y R^{26} o R^{27} y R^{29} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 eslabones

con hasta dos heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y S, y

R^{30} y R^{31} son iguales o distintos e independientemente entre sí significan hidrógeno, alquilo C_1-C_4, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilsulfonilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, aminoalquilo C_1-C_4, di-(alquilamino C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4, alcanoílo C_1-C_3 o fenilcarbonilo.

41. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 representa un grupo de la siguiente fórmula:



,

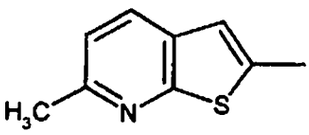
en la que

R^{32} representa hidrógeno o alquilo C_1-C_4, preferiblemente hidrógeno o metilo, y

W representa S, NH u O, preferiblemente S.

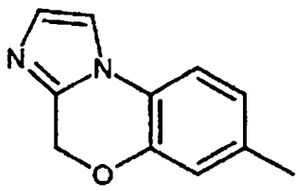
42. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

R^2 es un grupo de la siguiente fórmula



43. Uso conforme a una de las reivindicaciones 27 a 32, caracterizado porque en la fórmula general (I)

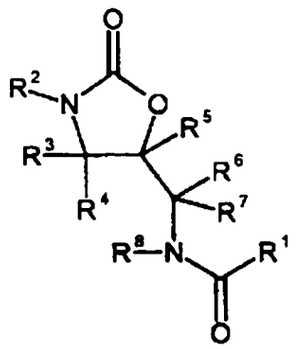
R^2 es un grupo de la siguiente fórmula



Resumen

Oxazolidinonas substituidas y su uso

La invención se refiere al campo de la coagulación sanguínea. Se describen nuevos derivados de oxazolidinona de fórmula general (I)



(I),

procedimientos para su preparación así como su uso como principio activo en medicamentos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades.

269

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:39:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115791- -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep. 2030 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,292
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739450	07/11/2006	47,091,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

OLO 1403 801 0094

370

SUPERINTENDENCIA DE INDUETRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115794 -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep: 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 81,671
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54739448	23/10/2006	40,813,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130,000.00
		TOTAL : $	130,000.00

[redacted] CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 14033 801 001

404

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2010 SIGNOSDISTIN
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-115791- -00000-0000
Fec: 2006-11-15 18:37:25 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 370

REQUISITOS MINIMOS PA
PC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097415- -00009-0000
Fec: 2006-11-15 18:30:24 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 398

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [ ] 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 [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 15 de NOV 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 11 de diciembre de 2006

Doctor
EMILIO FERRERO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00097415A
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	14619
	Folios	003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 10 a 195) y las reivindicaciones 1 a 6 (Folios: 196 a 214).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana Nº DE19962924.2 de 24 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Compuestos oxazolidinonas sustituidas y su proceso de producción".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de oxazolidinona, a procedimientos para su preparación así como a su uso como principio activo en medicamentos.

Según la descripción, la coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo mediante el cual se pueden sellar de forma rápida y fiable defectos en la pared vascular. De este modo, puede evitarse o minimizarse una pérdida de sangre. La hemostasia tras una herida vascular se realiza esencialmente por el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. En esto intervienen numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno, tan pronto se activa, transforma al siguiente precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada resulta la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se forma un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente, en la coagulación sanguínea se diferencia entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco que confluyen en una ruta de reacción final común. A este respecto el factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor x, desempeña un papel clave, pues une ambas rutas de coagulación. La serinaproteasa Xa activada disocia la protrombina en trombina. La

trombina formada disocia a su vez el fibrinógeno en fibrina, una substancia coagulante gelatinosa fibrosa. Además de ello, la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos que contribuye igualmente de forma notable a la hemostasis.

La activación descontrolada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa del proceso de activación puede producir la formación de trombos o embolias locales en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardiacas. Esto puede conducir a enfermedades graves como infarto cardiaco, angina de pecho, reoclusiones y reestenosis tras una angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía cerebral, ataques isquémicos transitorios, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas. Estas enfermedades tromboembólicas son la causa más frecuente de morbilidad en la mayoría de los países industriales.

De acuerdo con la presente solicitud para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se utiliza una heparina que se administra parenteral o subcutáneamente. Debido a las propiedades farmacocinéticas más adecuadas actualmente se prefiere ciertamente cada vez más la heparanina de bajo peso molecular; sin embargo, tampoco así pueden evitarse los inconvenientes conocidos que presenta la terapia con heparina: inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación resulta una actividad no selectiva. Existe un alto riesgo de hemorragia, en especial pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto intestinal y esto puede conducir a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: derivados de oxazolidinonas de fórmula general (I) (ver folio: 196).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/421, 31/16.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, el capítulo reivindicatorio debe ser más conciso y para ello no deben emplearse términos generales y ambiguos como por ejemplo: "opcionalmente", "al menos", "agente activante o acoplante", "solventes inertes". Cabe recordar que todo lo que se encuentre en la descripción y que quiera protegerse mediante patente, debe estar explícito en el capítulo reivindicatorio.

El significado para R1 no es claro, es decir, no se comprende si R1 es un tiofeno benzofusionado o también puede ser un tiofeno. De otro lado, en el capítulo reivindicatorio aparece el término "halógeno" mal escrito. Las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y profármacos (no prodrogas como aparece en el capítulo reivindicatorio) deberían reivindicarse en la reivindicación 1 y no en las posteriores.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 21 DIC. 2005

CONCEPTO TÉCNICO N°: 1932	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°: