CSA047105

Organización y Digitalización CSA Ltda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

09-144220 1/2

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** *(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** *BAYER SCHERING PHARMA KTIENGESELLSCHAFT*

DOMICILIO *BERLIN, ALEMANIA*

74. **APODERADO** *JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS*

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

Fn. 20-01-2010

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-144220- -00000-0000
Fecha: 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) **SOLICITANTE** '(71)	**Nombre:** BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT **Dirección:** Müllerstrasse 178, 13353, BERLIN, ALEMANIA **Nacionalidad o domicilio:** **Lugar de Constitución:** **Teléfono:** **Fax:** **E-mail:**	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual: _____ **Número:**
(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**	**Nombre:** JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS **Dirección:** Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202 BOGOTA D.C., COLOMBIA **Teléfono:** 2444096 **Fax:** 2442496 **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cuál **Número:** 19.270.955 **T.P.** 43.308 C.S.J. BOGOTA
(4) **INVENTOR (ES)** (72)	**Nombre:** VER HOJA ADJUNTA **Dirección:** **Nacionalidad o Domicilio:**	

(5) **PCT** '(86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP08/004562 **Fecha: 07-06-08**
Publicacion Internacional No. WO 2008/155032 A1 **Fecha: 24 - 12 - 08**

(6) **Titulo (54):**

(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

(7) **Clasificación internacional (51)** A61P 7/00, A61K 31/4439, C070413/14

(8) **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	DE	20/06/2007	10 2007 028 319.0

(9) **Comprobante de pago No.** **Fecha:**

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

INVENTORES

1) **ALLERHEILIGEN, Swen**
Beckumsfeld 4,
45259 Essen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

2) **BAUSER, Marcus**
Driesener Str. 28,
10439 Berlín, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

3) **HEIMBACH, Dirk**
Schanzenstr. 125,
40549 Düsseldorf, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

4) **HEITMEIER, Stefan**
Am Wasserturm 56,
42489 Wülfrath, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

5) **GNOTH, Mark, Jean**
Am Hang 53,
40822 Mettmann, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

6) **GERDES, Christoph**
Düsseldorfer Strasse 75
51063 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

7) **VON DEGENFELD, Georges**
Carl-Rumpff-Strassev41
51373 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Francesa

8) **RÖHRING, Susanne**
Dietrich-Bonhoeffer-Strasse 66
40724 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

9) **RESTER, Ulrich**
Sadowastrasse 35,
42115 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

10) **DITTRICH-WENGENROTH, Elke**
Birkenhöhe 39,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

11) **SAATMANN, Uwe**
Friedrichsallee 28,
42117 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

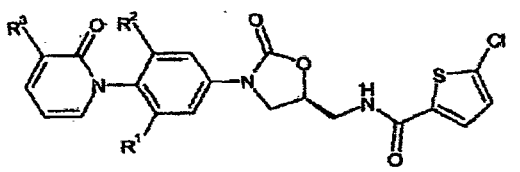
12) **TERSTEEGEN, Adrian**
Rübezahlweg 8,
42111 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana

(Ver folio 428)

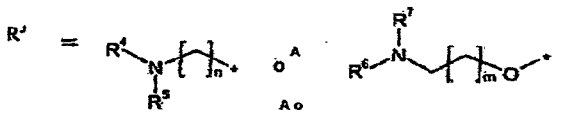
(10) **ANEXOS**

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[ ]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[ ]	Poderes, si fuere el caso.
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones
[X]	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripcion, reivindicaciones, dibujos)
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traduccion del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
[X]	Arte final 12X12 cm.
[ ]	De ser el caso, información de otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas total o parcialmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional, Nuevas Reivindicaciones
[X] [X]	Otros: Informe de Busqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción **Publicacion Internacional No. WO/2008/155034 A1**

FIGURA CARACTERISTICA



(I)



(II)

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

C.C. 19.270.955 BOGOTA T.P. 43.308 C.S.J.

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

1632 6 N+DP

AP 225

Marcas – Patentes
Modelos – Diseños
Nombres Comerciales – Enseñas
Propiedad Intelectual
Registros en el Exterior
Registros Sanitarios INVIMA – ICA
Acciones Judiciales –Administrativas
Derecho Comercial – Industrial
Asesoría – Contratos – Otros
Corresponsalía a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

Bogotá D.C. - Colombia
Avda. 22 Park Way No. 37 – 31 Of. 202
Tels. (571) 2444096 – 3690624
Fax (571) 2442496 A.A. No. 6207
E-mail: mde@mdelaw.com

Miembros ACPI – ASIPI - AIPPI

The Undersigned José Antonio Hernández Rodríguez, citizen, adult and living in Spain, in my position of legal Representative of the company
with headquarters in
which was initially incorporated at Japan, grant ample an sufficient power of attorney to: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS** and/or **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, attorneys, adults, residing in Bogotá (Colombia), so that on our behalf and representation, carry out in Colombia and in any other Countries all tipes of errands an especial procedures for the registration and renewal of all kinds of Product and Service trademarks, deposits of name and commercial logotipe, industrial models and drawings, invention patents, utility models, Integrated circuits, name of domain, Copyrights, plant varieties, agricultural, veterinary and sanitary registries, capacity certificates, renewal, modification, transfer, assignment and expansions and to be responsible as general attorneys, for the supervision of all matters related to industrial and Intelectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to aprove exploitations, to agree on transactions on trademark agreements with third parties of legal entities, to abandon action, to substitute and to carry out all the necessary actions before any administrative authority of the aforementioned purposes' in the event that such procedures shall be transferred unto a judicial field, the legal representatives are authorized to act as plaintiff or defendant before the competent authorities, having an ample power to settle, to submit to arbitration, to waive, to present appeals and all other necessary special faculties.
For that purpose, I kindly request to gran ample powers to our attorneys, who shall be able to exercise the functions independently or collectively.
The present power of attorney revokes and cancels any other previous powers of attorney given by the Company in the territory of the Colombian Republic.
Sincerely,

==========

ID Card No:==== issued in ==========

Please, submit to a public deed by public notary

Notarial Certificate:
The undersigned Notary Public certifies that the preceding signature reading José Antonio Hernández Rodríguez is authentic: that signer is (Authorised signanory) of Bayer Schering Pharma AG and that he is empowered to grant this power, and that said Company exists and is duly organized in accordance with the laws of Leverkusen, Germany.
All the foregoing facts are know to the Notary due to his having examined the respective documents to wich he, the Notary, attests.
Granted and signed, at ======= on ========== 200 = ==

Notary Public. ==========

This Power of Attorney should be authenticated with the filed Notarial certificate and legalized by Apostille or by the Colombian Consulate.

Atentamente se dirige a Usted José Antonio Hernández Rodríguez, ciudadano español, mayor de edad y vecino de Madrid, ES, para manifestarle que en mi condición de Representante legal de la firma **Bayer Schering Pharma AG** domiciliada en Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Alemania, y constituida inicialmente en Estados Unidos, confiero poder general, amplio y suficiente a los Dres. **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**, y/o **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogados, mayores y vecinos de Bogotá, D.C. (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten en Colombia y en otros países toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el Registro y Renovación en su Despacho, de toda clase de Marcas de Producto y Servicio, Depósitos de Nombre y Enseña Comercial, Diseños Industriales y Patentes de Invención, Patentes modelo de Utilidad, Esquemas de Circuitos integrados, Nombres de dominio, Derechos de Autor, Variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de capacidad, renovación, modificación, traspaso y ampliación de los mismos y atiendan como Apoderados generales todo asunto referente a la Propiedad Industrial e intelectual, quedando facultados para presentar y retirar Oposiciones, interponer recursos, solicitar testimonios, recibir documentos, cancelar costos legales, probar explotaciones, aceptar transacciones, llegar a acuerdos marcarios con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir y hacer cuanto fuere necesario ante cualquier autoridad administrativa para los fines arriba indicados; y en caso de que el procedimiento debiera pasar a conocimiento judicial, quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, con poder amplio, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, interponer recursos y con todas las demás facultades especiales que fueren necesarias.
Con éste objeto, ruego le confieran personería suficiente a nuestros Apoderados quienes podrán obrar en forma conjunta o independiente e incluso sustituir el presente poder.
Atentamente,

3371530Y Madrid
DNI expedido en

Certificación Notarial:
El infrascrito Notario Público certifica que la firma que antecede y dice José Antonio Hernández Rodríguez es auténtica: que el firmante es (firma de autorizado) de Bayer Schering Pharma AG, que tiene facultad para otorgar este poder y que dicha compañía existe y está debidamente organizada de conformidad con las leyes de Leverkusen, Alemania.
Todos los hechos anteriores me consta por haber examinado los documentos respectivos de lo que doy fe.
Dado y firmado en Madrid, a [illegible] de [illegible] de 2009

Notario Público.

Autenticarlo ante Notario con el fin de la Certificación Notarial y refrendarlo por Apostille o Consulado.

COPIA NOTARIAL CIRCULO DE BOGOTA D.C. CERTIFICO QUE PREVIO EL COTEJO RESPECTIVO, EL PRESENTE COINCIDE CON EL ORIGINAL TENIDO A LA VISTA. 15 OCT 2009 AUTENTICACION DE COPIA ORIGINAL NOTARIA

LE..//

..//GITIMACIÓN: Yo, SANTIAGO RUBIO LINIERS, Notario del Ilustre colegio de Madrid con residencia en esta Capital: ----------

Conozco y considero legítima la firma que antecede de **José Antonio Hernández Rodríguez.** Y que he levantado acta del presente documento , con el número **1.632** de mi protocolo, a los efectos del artículo **207** del reglamento Notarial. En Madrid a veintiuno de julio de dos mil ocho. DOY FE.=.

SELLO DE LEGITIMACIONES Y LEGALIZACIONES

COLEGIO DE D. SANTIAGO RUBIO LINIERS

CONSEJO GENERAL DEL NOTARIADO ESPAÑOL

NOTARIADO EUROPA

NIHIL PRIUS FIDE

0127425271

Apostille (o legalización única)
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
(Real Decreto 2433/1978, de 2 de octubre)

1. País: *España*
   El presente documento público
2. Ha sido firmado por D. Santiago Rubio Liniers
3. Actuando en calidad de *NOTARIO*
   Se halla sellado/timbrado con *el de su Notaría*

CERTIFICADO

5. En Madrid 6. El 29 JUL. 2008
7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid
8. Con el número 55758
9. Sello/timbre: 10. Firma:

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BAYER HEALTHCARE AG
Law and Patents, Patents and Licensing
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 11 August 2008 (11.08.2008)	
Applicant's or agent's file reference BHC071057-WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2008/004562	International filing date *(day/month/year)* 07 June 2008 (07.06.2008)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 20 June 2007 (20.06.2007)
Applicant BAYER HEALTHCARE AG et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
20 June 2007 (20.06.2007)	10 2007 028 319.0	DE	21 July 2008 (21.07.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Agnes Wittmann-Regis
e-mail PT06.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/004562

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 September 2009 (17.09.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
DEGENFELD, Georges
Carl-Rumpff-Strasse 41
51373 Leverkusen
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address
VON DEGENFELD, Georges
Carl-Rumpff-Strasse 41
51373 Leverkusen
Germany

State of Nationality: FR
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
08 April 2009 (08.04.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BAYER HEALTHCARE AG
51368 Leverkusen
Germany

State of Nationality	State of Residence
DE	DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality	State of Residence
DE	DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The above change is to be recorded also in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/004562

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 September 2009 (17.09.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
BAUSER, Marcus
Mozartstrasse 7
42115 Wuppertal
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
BAUSER, Marcus
Driesener Str. 28
10439 Berlin
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/004562

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 September 2009 (17.09.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
HEIMBACH, Dirk
An der Kaiserburg 13
40629 Düsseldorf
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
HEIMBACH, Dirk
Schanzenstr. 125
40549 Düsseldorf
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/004562

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 September 2009 (17.09.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GERDES, Christoph
Christian-Heß-Str . 81
51373 Leverkusen
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GERDES, Christoph
Düsseldorfer Str. 75
51063 Köln
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2008/004562

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Law and Patents
Patents and Licensing
Building Q18
51368 Leverkusen
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
17 September 2009 (17.09.2009)

Applicant's or agent's file reference
BHC071057-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/004562

International filing date *(day/month/year)*
07 June 2008 (07.06.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
RÖHRIG, Susanne
Auf dem Kolksbruch 5
40724 Hilden
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
RÖHRIG, Susanne
Dietrich-Bonhöffer-Str. 66
40724 Hilden
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Authorized officer
Rochaix Thomas
e-mail pt06.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 06

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Dezember 2008 (24.12.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/155032 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/004562

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2008 (07.06.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 028 319.0 20. Juni 2007 (20.06.2007) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **ALLERHEILIGEN, Swen** [DE/DE]; Beckumsfeld 4, 45259 Essen (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Mozartstrasse 7, 42115 Wuppertal (DE). **HEIMBACH, Dirk** [DE/DE]; An der Kaiserburg 13, 40629 Düsseldorf (DE). **HEITMEIER, Stefan** [DE/DE]; Am Wasserturm 56, 42489 Wülfrath (DE). **GNOTH, Mark, Jean** [DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). **GERDES, Christoph** [DE/DE]; Christian-Hess-Strasse 81, 51373 Leverkusen (DE). **DEGENFELD, Georges** [DE/DE]; Carl-Rumpff-Strasse 41, 51373 Leverkusen (DE). **RÖHRIG, Susanne** [DE/DE]; Auf dem Kolksbruch 5, 40724 Hilden (DE). **RESTER, Ulrich** [DE/DE]; Sadowastrasse 35, 42115 Wuppertal (DE). **DITTRICH-WENGENROTH, Elke** [DE/DE]; Birkenhöhe 39, 42113 Wuppertal (DE). **SAATMANN, Uwe** [DE/DE]; Friedrichsallee 28, 42117 Wuppertal (DE). **TERSTEEGEN, Adrian** [DE/DE]; Rübezahlweg 8, 42111 Wuppertal (DE).

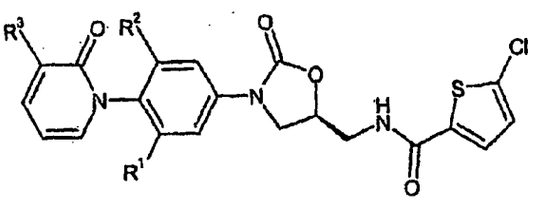
(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

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

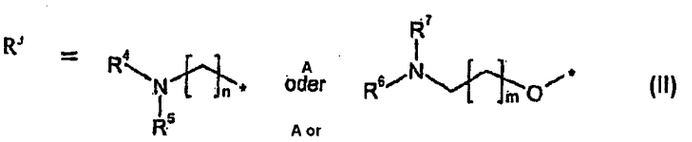
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED (OXAZOLIDINON-5-YL-METHYL) -2-THIOPHENE-CARBOXAMIDES AND USE THEREOF IN THE FIELD OF BLOOD COAGULATION

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE (OXAZOLIDINON-5-YL-METHYL) -2-THIOPHEN-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to novel substituted oxazolidinones, methods for the production thereof, use thereof for treating and/or for the prophylaxis of diseases and use thereof for producing medicaments for treating and/or for the prophylaxis of diseases, in particular thromboembolic disorders.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 2008/155032 A1

SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

SUBSTITUIERTE (OXAZOLIDINON-5-YL-METHYL)-2-THIOPHEN-CARBOXAMIDE UND IHRE VERWENDUNG IM GEBIET DER BLUTGERINNUNG

Die Erfindung betrifft neue substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen.

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 dem extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommen den Faktoren Xa und IIa (Thrombin) Schlüsselrollen zu.

Faktor Xa bündelt die Signale der beiden Gerinnungswege, da er sowohl über Faktor VIIa/Tissue Factor (extrinsischer Weg) wie auch den Tenase Komplex (intrisischer Weg) durch Umsetzung von Faktor X entsteht. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin.

Thrombin überträgt über einen Strauss von Umsetzungen die Signale aus der Kaskade auf den Gerinnungsstatus des Blutes. Thrombin spaltet direkt Fibrinogen zu Fibrin. Es aktiviert den zur Stabilisierung des Fibringerinnsels notwendigen Faktor XIII zu Faktor XIIIa. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation (über PAR-1 Aktivierung), die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet. Mittels Aktivierung von TAFI (Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor) zu TAFIa hemmt Thrombin im Komplex mit Thrombomodulin die Auflösung des Gerinnsels. Aktivierung der Faktoren V und VIII führt zur Potenzierung der Thrombinproduktion und damit wiederum zur Verstärkung der Gerinnungsreaktion, das im Komplex mit Thrombomodulin hergestellte aktivierte Protein C wirkt dieser verstärkten Thrombinproduktion entgegen und verhindert so das Überschießen der Hämostase (Thrombose).

Neben frei im Blut befindlichem Faktor X und Thrombin sind auch gebundene Formen bekannt. Während der Entstehung eines Fibringerinnsels werden Thrombin und Prothrombinase (Faktor Xa im Komplex) an das Fibringerüst gebunden. Diese Enzymmoleküle besitzen weiterhin Aktivität

und können durch das körpereigene Anti-Thrombin III nicht inhibiert werden. Gerinnsel besitzen also auf diese Weise ein generelles koagulatives Potenzial.

Im Verlauf vieler Herzkreislauf- und Stoffwechselerkrankungen kommt es infolge systemischer Faktoren, wie z.B. Hyperlipidämie, Diabetes oder Rauchen, infolge von Blutflußveränderungen mit Stase, wie z.B. beim Vorhofflimmern, oder infolge pathologischer Gefäßwandveränderungen, z.B. endothelialer Dysfunktionen oder Atherosklerose, zu einer erhöhten Neigung von Gerinnungs- und Thrombozytenaktivierung. Diese unerwünschte und überschießende Hämostase kann durch Bildung fibrin- und plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Die Hämostase unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Herzhöhlen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden thrombotischen oder thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine systemische Hyperkoagulabilität zu einer Verbrauchskoagulopathie im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen und Stents.

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

In der Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen und thrombotischen Erkrankungen spielen Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, eine wesentliche Rolle. Zur Behandlung von akuten thromboembolischen bzw. thrombotischen Erkrankungen – insbesondere derjenigen, bei denen ein schnelles und einfaches Absetzen bzw. Anpassen der Antikoagulation erforderlich ist (z.B. akutes Koronarsyndrom, Sepsis) - oder Erkrankungen, die eine bedarfsgerechte, kurzzeitige prophylaktische Hemmung des Gerinnungssystems erfordern (z.B. Hämodialyse, Kardiokonversion), werden Antikoagulatien parenteral appliziert eingesetzt.

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 und sichere Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von akuten thrombotischen/thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb oft als schwierig und unbefriedigend.

In der akuten Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen finden zum einen Heparin und niedermolekulare Heparine (NMH) Verwendung, die intravenös oder subkutan appliziert werden. Heparin ist eine Mischung hochgradig sulfatierter Glucosaminoglucane tierischem Ursprungs (Molmasse 3-40 kDa mit der größten Häufigkeit bei 15 kDa; beispielsweise extrahiert aus Rinderlungen), von denen je nach Präparation ca. 30% antikoagulativ sind. Die Dosierung erfolgt deshalb in Units und muss im Patienten genau kontrolliert werden. Eine unkontrollierte Gabe ohne Kontrolle führt zu einem hohen Risiko der Unterdosierung bzw. Überdosierung und damit Blutungen. Niedermolekulare Heparine (NMH) werden aus unfraktioniertem Heparin (UFH) hergestellt. Sie sind bezogen auf die Größe besser definiert und zeigen aufgrund ihrer geringeren Größe ein verändertes Nebenwirkungsprofil.

Die Heparine wirken nicht direkt am Enzym, sondern führen durch Bindung an Antithrombin III (AT(III)) zur Beschleunigung der Bindung von AT(III) an Koagulationsfaktoren mit einer AT(III)-Bindestelle. Zu diesen gehören vor allem Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa). Während UFHs auf beiden Enzymen ungefähr gleich potent sind, zeigen die NMHs ein zugunsten Faktor Xa verschobenes Wirkspektrum, das ultimativ in der reinen Faktor Xa-Hemmung des Pentasaccharids Fondaparinux kulminiert. Dieser indirekte Mechanismus ist unter bestimmten Gesichtspunkten nachteilig:

Im Rahmen von Krankheiten, die mit einer Verbrauchskoagulopathie einhergehen, führt die Depletion von AT(III) dazu, dass die Heparine nicht mehr wirksam sind. Im Gegenteil: durch Gabe von Heparinen wird dem Organismus die letzte Reserve an freiem AT(III) entzogen.

Im Rahmen der Entstehung eines Thrombus wird Prothrombinase (Faktor Xa) und Thrombin an diesen gebunden. Diese Koagulationsenzyme sind aktiv und tragen zur Weiterentwickung des Thrombus bei. Hemmung von Thrombus-gebundenem Thrombin bzw. Faktor Xa gilt daher bei der Risikoreduktion von arteriellen Erkrankungen eine besondere Aufmerksamkeit. AT(III) als Protein besitzt aufgrund seiner Größe nicht die Fähigkeit, Thrombus-gebundene Koagulationsfaktoren zu hemmen. Deshalb können Heparine nicht zu dieser Risikoreduktion beitragen

Im Rahmen des Einsatzes zur Behandlungen von Krankheiten wie zum Beispiel Akutes Koronarsyndrom oder Sepsis ist es von besonderem Vorteil, wenn die Therapie kurzfristig abgesetzt werden kann. UFHs haben eine relativ kurze Halbwertszeit von 30 – 150 min. Außerdem kann ihre Wirkung durch Protaminsulfat antagonisiert werden. Nachteilig ist hier die lange Halbwertszeit der verschiedenen NMHs insbesondere des Fondaparinux, die ein einfaches Anpassen der Therapie an akute Situationen fast unmöglich macht. Dazu kommt noch, dass die Wirkung dieser Substanzen nur partiell durch Protaminsulfat zu antagonisieren ist.

Generell besteht bei Gabe von UFH 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"]. Niedermolekulare Heparine zeigen - wenn auch mit geringerer Inzidenz – ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum – insbesondere in Bezug auf das Auftreten von HIT-II.

Im Rahmen von Herzerkrankungen und auch septischen Erkrankungen kann es zu gleichzeitiger – manchmal akuter - Einschränkung der Nierenfunktion kommen. Substanzen, die über die Niere eliminiert werden, können in diesen Situationen im Körper akkumulieren und zu einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko führen. Während bei UFHs keine Dosisanpassung notwendig ist, müssen die NMHs in der Dosis adaptiert werden. Fondaparinux wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen.

Daneben werden – wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß – Hirudin und das daraus abgeleitete synthetisch hergestellte Peptid Bivalirudin sowie die niedermolekulare Substanz Argatroban eingesetzt. Hierbei handelt es sich um direkte Thrombin-Inhibitoren, die ein hohes Blutungsrisiko zeigen. Hirudin und Bivalirudin müssen bei Auftreten einer Nierenfunktionsstörung in ihrer Dosierung angepasst werden. Argatroban zeigt eine vergleichsweise schwache antithrombotische Wirkung und ist nicht gut wasserlöslich. Aufgrund der fehlenden Inhibition von Faktor Xa kann die Thrombinherstellung innerhalb und außerhalb eines Thrombus nicht gehemmt werden, d.h. bei stark überschießender Gerinnungsreaktion besteht die Gefahr, dass diese Substanzen „austitriert" werden.

Weitere Substanzen, die parenteral applizierbar sind, sind in der Entwicklung. Dabei handelt es sich um Substanzen, die entweder Faktor Xa oder Thrombin inhibieren und somit entweder die Thrombinherstellung oder –aktivität hemmen.

Daneben gibt es Substanzen, die für die orale Therapie verwendet bzw. entwickelt werden. Aufgrund ihres Wirk- und physikochemischen Profils (schlechte Löslichkeit, langsamer Wirkeintritt, lange Halbwertszeit) sind sie für die Behandlung in akuten Situationen nicht oder nur wenig geeignet. Eine derartige 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 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.

Andere anti-Thrombin- bzw. anti-Faktor Xa-Substanzen, die für die orale Therapie entwickelt werden, zeigen eine zu geringe Löslichkeit für die parenterale Therapie oder haben eine – für die orale Therapie gewünschte - lange Halbwertszeit, die ein schnelles Reagieren auf eine Veränderung nicht ermöglichen.

In jüngster Zeit sind Ansätze beschrieben worden, in denen niedermolekulare Thrombin- und Faktor Xa Inhibitoren in verschiedenen Mischungsverhältnissen in-vitro und in-vivo getestet wurden. Dabei zeigte sich ein starkes synergistisches Potential. Mit Tanogitran ist eine niedermolekulare Substanz beschrieben worden, die in-vitro sowohl Thrombin als auch Faktor Xa hemmt, aber eine starke Präferenz auf Thrombinhemmung besitzt. Tanogitran wird zu einem wesentlichen Teil unverändert über die Niere ausgeschieden, was eine Dosisanpassung im Falle einer Niereninsuffizienz wahrscheinlich macht.

Bei antithrombotischen Arzneimitteln ist die therapeutische Breite von zentraler Bedeutung: Der Abstand zwischen der therapeutisch wirksamen Dosis zur Gerinnungshemmung und der Dosis, bei der Blutungen auftreten können, sollte möglichst groß sein, so dass eine maximale therapeutische Wirksamkeit bei minimalem Risikoprofil erreicht wird.

Wie die Experimente mit Mischungen von niedermolekularen Thrombin- und Faktor Xa Inhibitoren zeigen, würden Verbindungen, die sowohl Thrombin als auch Faktor Xa hemmen, durch ihren dualen Charakter einen besonders starken Synergismus besitzen und dadurch besonders effektiv die Entstehung von Thromben bekämpfen können. Damit hemmen die Verbindungen die beiden entscheidenden Enzyme der Koagulationskaskade, ohne die einzelnen Enzyme vollständig blocken zu müssen. Der übriggebliebene Rest an Faktor Xa und Thrombin führt zu einer intakten Blutstillung und somit zu einer besonders vorteilhaften therapeutischen Breite. In einem Arteriovenösem-Shunt Modell im Kaninchen konnte gezeigt werden, dass Co-Administration von nur schwach antithrombotisch wirksamen Dosierungen des selektiven FXa Inhibitors PD0313052 und des selektiven Thrombin Inhibitors Argatroban zu einem starken, überadditiven antithrombotischen Effekt führen. Zudem wurde bei der Kombination der Einzeldosen mit dem maximalen synergistischen Effekt keine Verstärkung von Blutungen beobachtet. Diese Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die simultane Inhibition von Thrombin und FXa die therapeutische Breite in Bezug auf Abstand der antithrombotischen Wirkung zum Blutungsrisiko vergrößert (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 834–841).

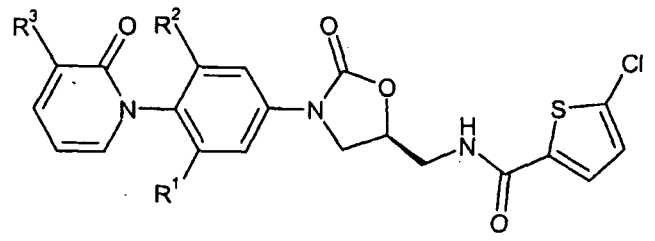
Dieser Synergismus zeigt sich besonders deutlich bei Betrachtung der Entwicklung der Prothrombinzeit in Abhängigkeit von der Substanzkonzentration im direkten Vergleich zu reinen Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren. Diese starke Wirkung auf die beiden entscheidenden Enzyme der Gerinnungskaskade wird als besonders vorteilhaft angesehen, wenn ein hohes Risiko für Thrombenbildungen besteht bzw. die Bildung von Thromben zu einer fatalen Erkrankung führen kann. Beides trifft beispielsweise auf die atherothrombotischen Erkrankungen aus dem Bereich des Akuten Koronarsyndroms bzw. die Situation nach einem akuten Myokardinfarkt zu.

Desweiteren würden Verbindungen, die sowohl Thrombin als auch Faktor Xa hemmen, im Gegensatz zu Heparinen, Hirudin und Vitamin K-Antagonisten auch gegen Fibringerinnsel-gebundene Koagulationsfaktoren aktiv. Die Begrenzung des thrombotischen Potentials eines schon vorhandenen Gerinnsels ist ein kritischer Punkt in der Prävention eines arteriellen Verschlusses. Dieses geschieht besonders effektiv durch Hemmung sowohl der vorhandenen Thrombin-Aktivität als auch der Bildung von neuem Thrombin im Gerinnsel. Während ein reiner Thrombin-Inhibitor die lawinenartige Thrombinproduktion durch den Gerinnsel-gebundenen Faktor Xa-enthaltenen Prothrombinase-Komplex nicht verhindern kann und der inhibitorische Effekt damit bei einer stark stimulierten Koagulation von der großen Menge produziertem Thrombin überkompensiert werden kann, können reine Faktor Xa-Inhibitoren die schon vorhandene Thrombin-Aktivität nicht hemmen. Da diese auch durch physiologische Mechanismen nicht mehr hemmbar ist, stellt dies Gerinnsel-gebundene Thrombin ein besonders großes Risiko dar. Im Gegensatz dazu sind duale Verbindungen, d. h. Verbindungen, die sowohl Thrombin als auch Faktor Xa hemmen, in der Lage, sowohl die Thrombinproduktion als auch die Thrombinaktivität auf Gerinnseln zu hemmen und damit auch potentielles Gerinnselwachstum zu verhindern.

Oxazolidinone als nicht-peptidische, niedermolekulare Faktor Xa-Inhibitoren sind beschrieben in WO 01/47919.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung von dualen Verbindungen, d. h. Verbindungen, die sowohl Thrombin als auch Faktor Xa hemmen und durch Hemmung der Thrombinproduktion und -aktivität auf Gerinnseln deren potentielles Wachstum verhindern, mit einem breiten therapeutischen Fenster und guter Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien, zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen, bei Menschen und Tieren.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



(I),

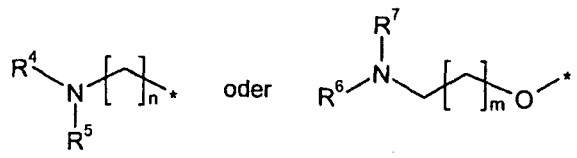
in welcher

R^1 für Chlor, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Methoxymethyl oder Ethoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring,

einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure,. Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-

sulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

In den Formeln der Gruppe, die für R^3 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R^3 gebunden ist.

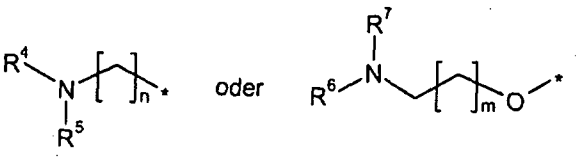
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Chlor, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

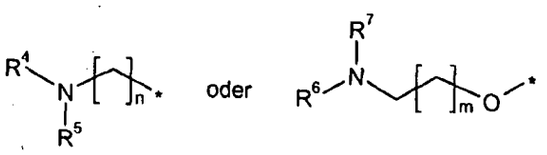
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

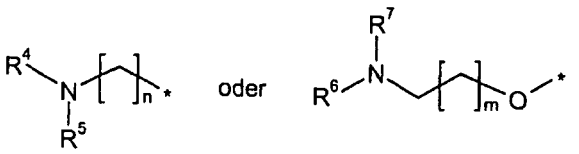
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

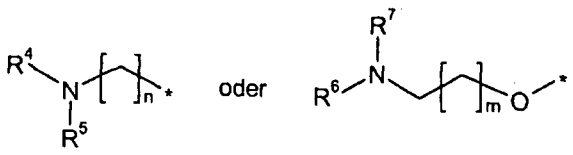
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

m für die Zahl 1 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl oder Methoxy steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

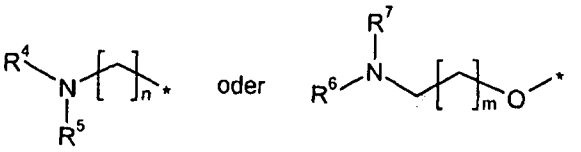
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

m für die Zahl 1 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

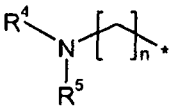
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

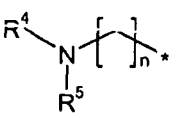
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

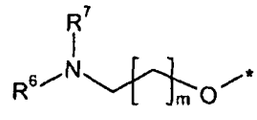
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

m für die Zahl 1 steht,

R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher n für die Zahl 2 steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher m für die Zahl 1 steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Methyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^2 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Methyl und R^2 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 für Methyl und R^2 für Methyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^5 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^7 für Wasserstoff steht.

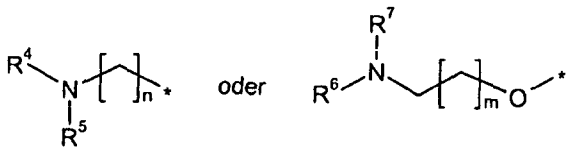
Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

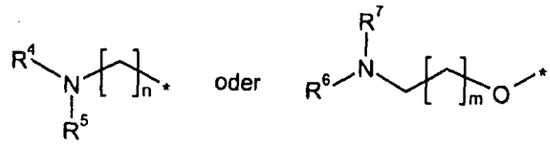
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Methoxyethy-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring oder einen 4-Methyl-piperazin-1-yl bilden,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 für Methyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

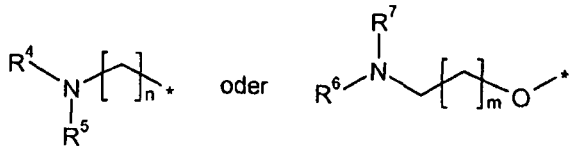
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Methyl oder Cyclopropyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

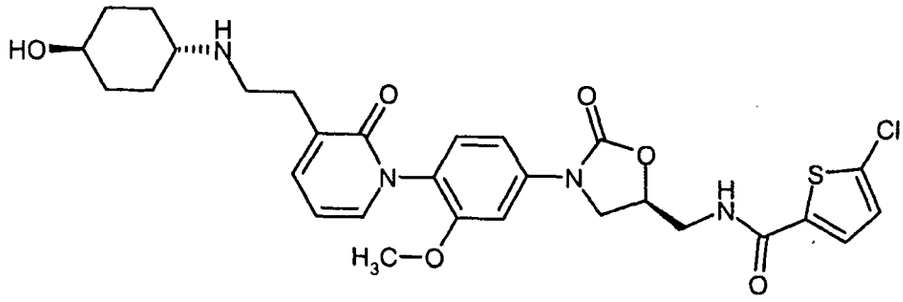
R^6 für Cyclopropyl, Cyclobutyl oder 2-Methoxyethy-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring oder einen 4-Methyl-piperazin-1-yl bilden,

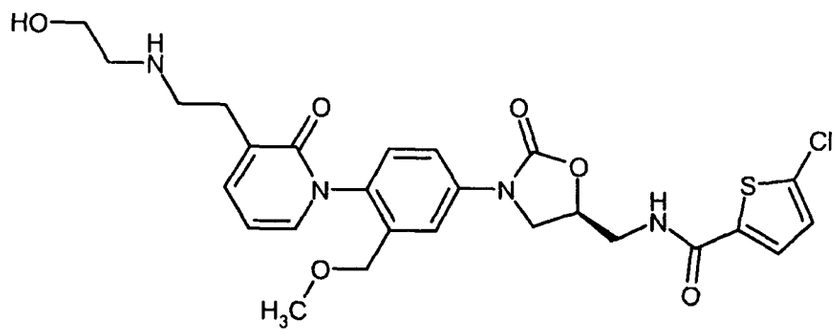
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methoxyphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid der Formel



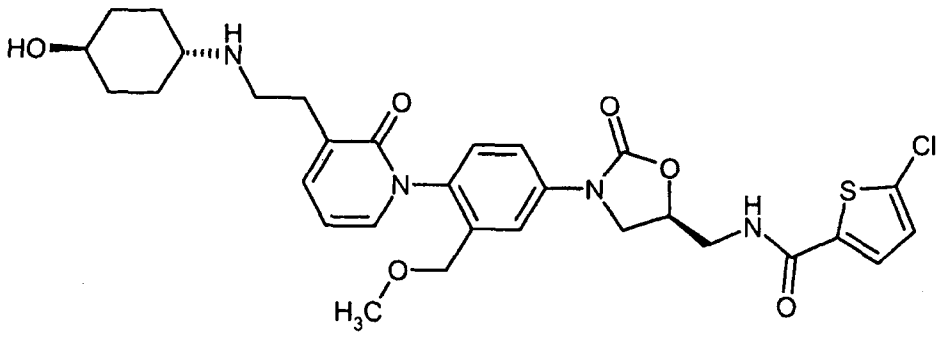
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 6 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxy-methyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]ethyl}thiophen-2-carboxamid der Formel



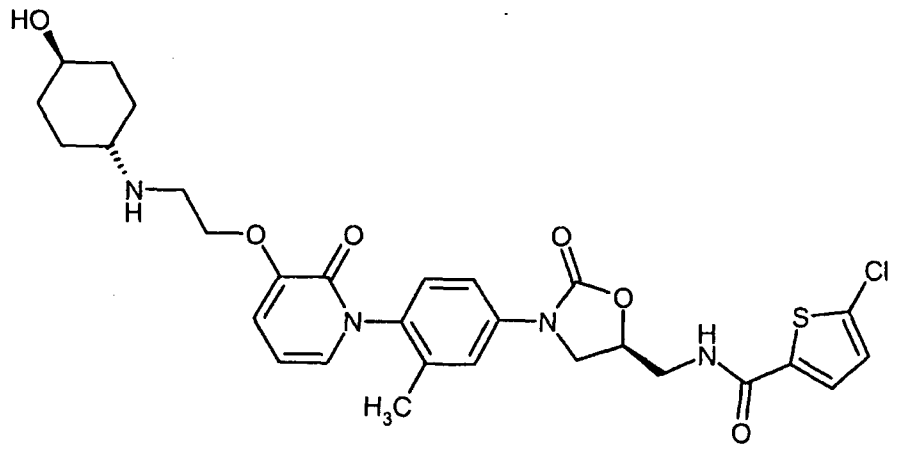
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 9 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxymethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid der Formel



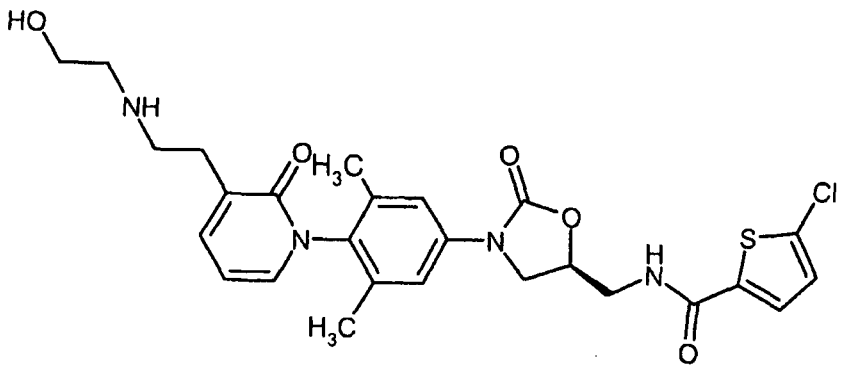
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 10 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxy-cyclohexyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-thiophen-2-carboxamid der Formel



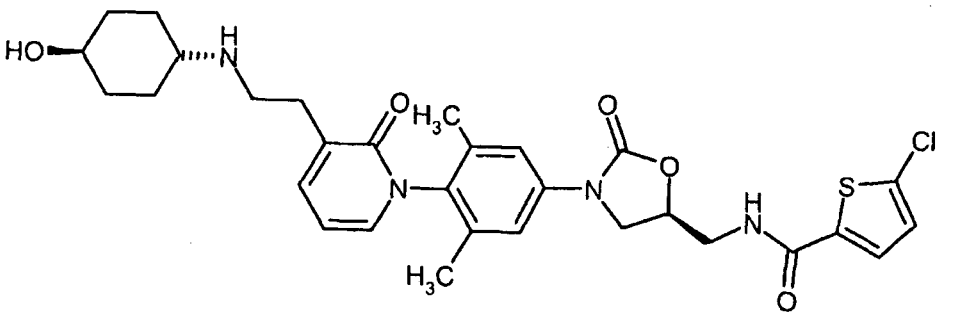
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 21 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)-amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-thiophen-2-carboxamid der Formel



sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 37 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid der Formel



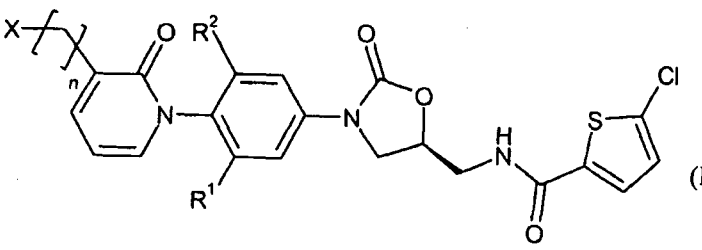
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 38 beschrieben.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei

[A] die Verbindungen der Formel

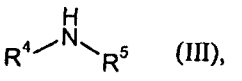


(II),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

X für Hydroxy oder Brom steht,

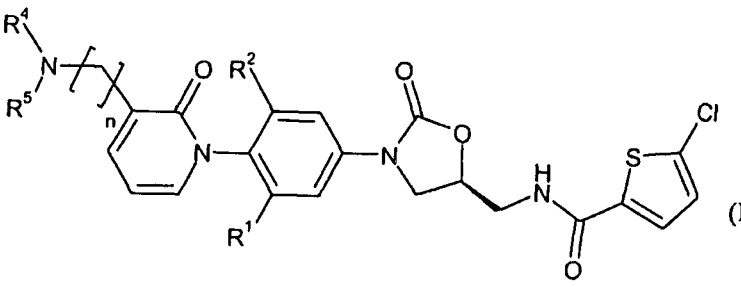
mit Verbindungen der Formel



(III),

in welcher R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



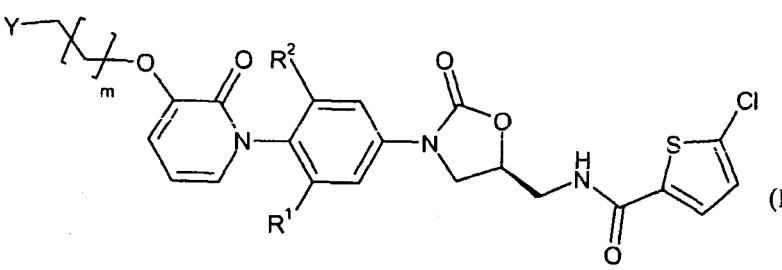
(Ia),

in welcher n, R^1, R^2, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

oder

[B] die Verbindungen der Formel

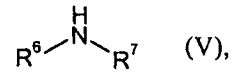


(IV),

in welcher m, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

Y für Hydroxy oder Chlor steht,

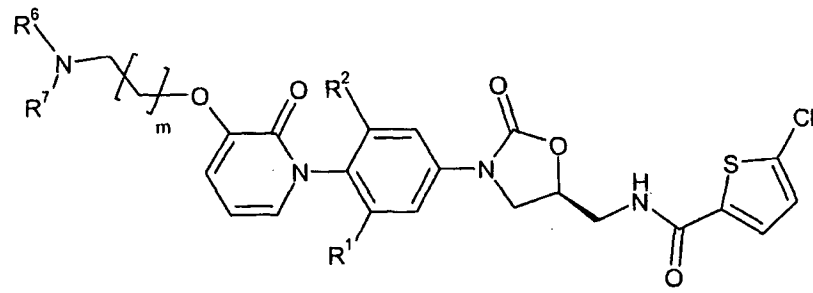
mit Verbindungen der Formel



(V),

in welcher R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



(Ib),

in welcher m, R^1, R^2, R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) bilden die Verbindungen der Formel (I).

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base, oder durch Lösen der Salze in einem organischen Lösungsmittel und Ausschütteln mit wässrigen Lösungen von basischen Salzen wie Natriumhydrogencarbonat.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

Für den Fall, dass X Hydroxy ist, erfolgt die Umsetzung nach Verfahren [A] im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid, gegebenenfalls in

Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dichlormethan, Diethylether, Nitromethan, 1,2-Dichlorethan oderAcetonitril, bevorzugt ist Dichlormethan.

Basen sind beispielsweise 2,6-Dimethylpyridin, Pyridin, 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-pyridin, Diisopropylethylamin, 2,6-Lutidin, Trimethylamin, bevorzugt ist 2,6-Dimethylpyridin.

Für den Fall, dass X Brom ist, erfolgt die Umsetzung nach Verfahren [A] im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylformamid.

Für den Fall, dass Y Hydroxy ist, erfolgt die Umsetzung nach Verfahren [B] im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dichlormethan, Diethylether, Nitromethan, 1,2-Dichlorethan oderAcetonitril, bevorzugt ist Dichlormethan.

Basen sind beispielsweise 2,6-Dimethylpyridin, Pyridin, 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-pyridin, Diisopropylethylamin, 2,6-Lutidin, Trimethylamin, bevorzugt ist 2,6-Dimethylpyridin.

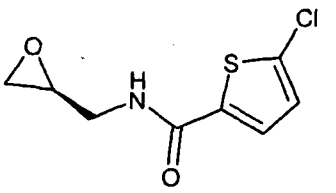
Für den Fall, dass Y Chlor ist, erfolgt die Umsetzung nach Verfahren [B] im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Halogensalzes, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise 1,2-Dimethoxyethan.

Halogensalze sind beispielsweise Natriumiodid.

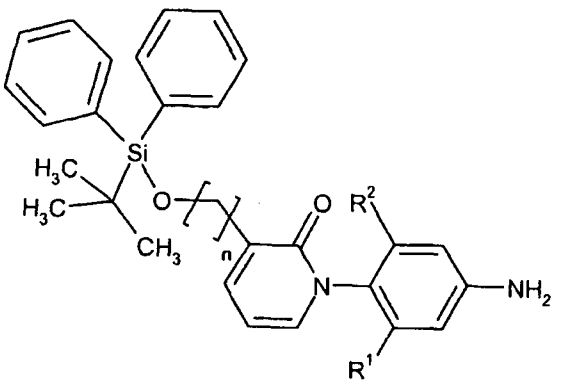
Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (II), in denen X für Hydroxy steht, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel



(VI),

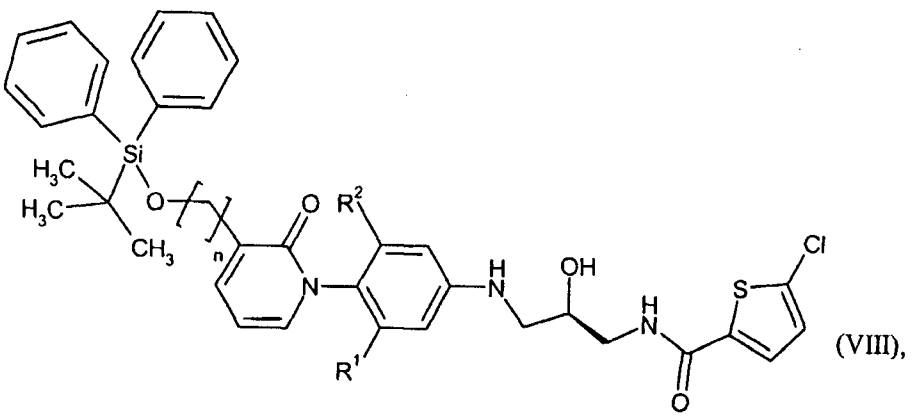
in der ersten Stufe mit Verbindungen der Formel



(VII),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der Formel



(VIII),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

in der zweiten Stufe in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) cyclisiert werden,

und in der dritten Stufe die Silylgruppe abgespalten wird und man zu den Verbindungen der Formel (II) gelangt.

Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Lewissäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise polare, aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril, Butyronitril, Dichlormethan oder Chloroform, bevorzugt ist Acetonitril.

Lewis-Säuren sind beispielsweise Magnesiumperchlorat, Ytterbium(III)trifluormethansulfonat, Lithiumbromid, Magnesiumtriflat oder Aluminiumtrichlorid, bevorzugt ist Magnesiumperchlorat.

Die Umsetzung der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise polare, aprotische Lösungsmittel wie beispielsweise Acetonitril oder Butyronitril.

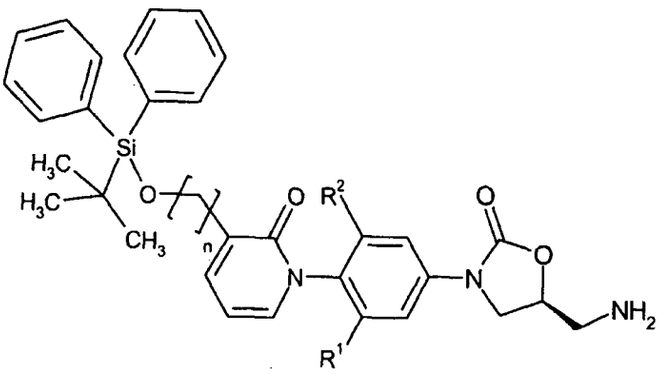
Basen sind beispielsweise starke, tertiäre Aminbasen wie beispielsweise 4-*N,N*-Dimethylamino-pyridin.

Bevorzugt ist die Reaktion mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol als Kohlensäure-Äquivalent unter Zusatz von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin als Base.

Die Umsetzung der dritten Stufe erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, z. B. durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, oder durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Methanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Die Verbindung der Formel (VI) ist bekannt oder läßt sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

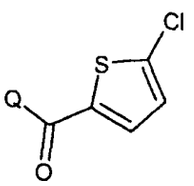
In einem alternativen Verfahren können Verbindungen der Formel (II), in denen X für Hydroxy steht, hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel



(XVI),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



(XVII),

in welcher

Q für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht,

umgesetzt werden und anschließend die Silylgruppe abgespalten wird.

Für den Fall, dass Q Halogen ist, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Pyridin, Dioxan oder Dimethylformamid, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder *N*-Methylmorpholin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Für den Fall, dass Q Hydroxy ist, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Dehydratisierungsreagenzes, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N,'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder *N*-Hydroxysuccinimid, oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

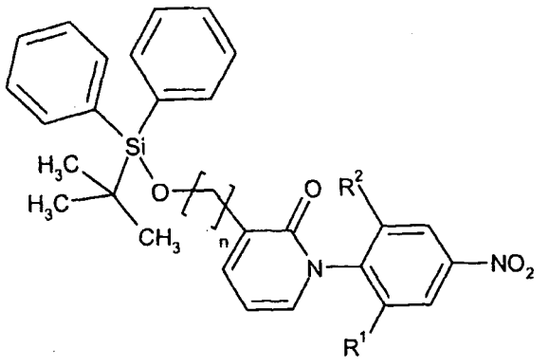
Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU oder mit EDC in Gegenwart von HOBt durchgeführt.

Die Abspaltung der Silylgruppe erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, z. B. durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, oder durch Umsetzung mit Chlorwasserstoff in Methanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (XVII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (II), in denen X für Brom steht, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Verbindungen der Formel (II), in denen X für Hydroxy steht, mit Thionylbromid umgesetzt werden, wie in Beispiel 11A beschrieben.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel



(IX),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

die Nitrogruppe reduziert wird.

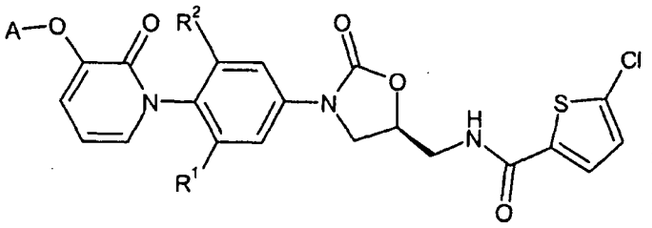
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem Reduktionsmittel in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Ammoniumformiat und Palladium auf Aktivkohle in einem Gemisch aus Ethanol und Essigsäureethylester, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff oder Zinndichlorid.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert.*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt, lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren oder können analog den im Beispielteil beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (IV), in denen Y für Chlor steht, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

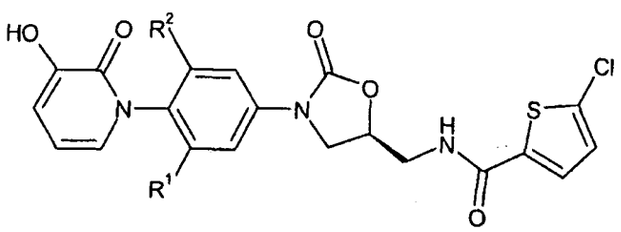


(X),

in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

A für Methyl oder für (2-Methoxyethoxy)methyl steht,

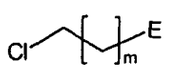
in der ersten Stufe durch Spaltung der Methoxy- oder (2-Methoxyethoxy)methoxy-Gruppe zu Verbindungen der Formel



(XI),

in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

und in der zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel



(XII),

in welcher m die oben angegebene Bedeutung hat, und

E für Brom oder Iod steht,

umgesetzt werden.

Für den Fall, dass A für Methyl steht, erfolgt die Umsetzung der ersten Stufe im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Bromtribromid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, bevorzugt ist Dichlormethan.

Für den Fall, dass A für (2-Methoxyethoxy)methyl steht, erfolgt die Umsetzung der ersten Stufe im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Trifluoressigsäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, bevorzugt ist Dichlormethan.

Die Umsetzung der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck. Gegebenenfalls wird diese Reaktion in einer Mikrowelle durchgeführt.

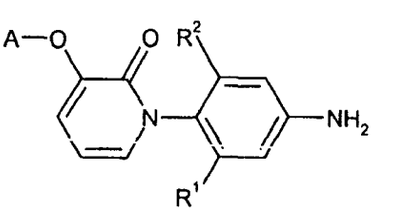
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise N,N-Dimethylformamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidin, bevorzugt ist N,N-Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat.

Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IV), in denen Y für Hydroxy steht, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in der zweiten Stufe der oben angegebenen Synthese die Verbindungen der Formel (XI) mit (2-Bromethoxy)(tert.-butyl)dimethylsilan umgesetzt werden und anschließend die Silylgruppe abgespalten wird.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (VI) in der ersten Stufe mit Verbindungen der Formel

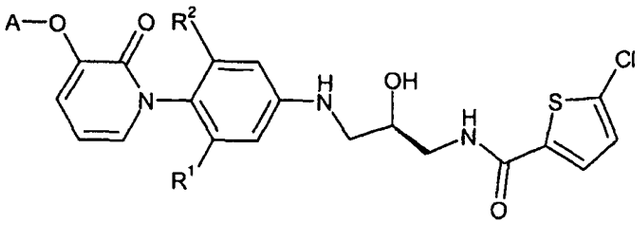


(XIII),

in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

A für Methyl oder für (2-Methoxyethoxy)methyl steht,

zu Verbindungen der Formel



(XIV),

in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

A für Methyl oder für (2-Methoxyethoxy)methyl steht,

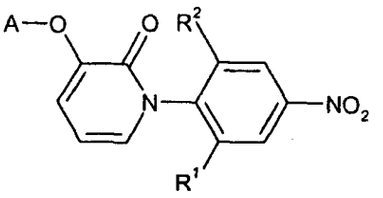
umgesetzt werden,

in der zweiten Stufe in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der Formel (X) cyclisiert werden.

Die Umsetzungen der ersten Stufe erfolgt nach dem Verfahren was für die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) beschrieben ist.

Die Umsetzungen der zweiten Stufe erfolgt nach dem Verfahren was für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (VIII) zu Verbindungen der Formel (II) beschrieben ist.

Die Verbindungen der Formel (XIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel



(XV),

in welcher R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, und

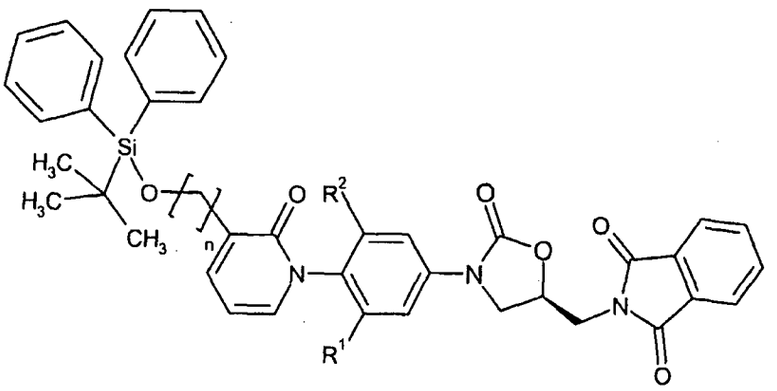
A für Methyl oder für (2-Methoxyethoxy)methyl steht,

die Nitrogruppe reduziert wird.

Die Umsetzungen erfolgt nach dem Verfahren was für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (IX) zu Verbindungen der Formel (VII) beschrieben ist.

Die Verbindungen der Formel (XV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (XVI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



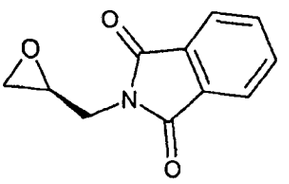
(XVIII),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

die Phthalimid-Schutzgruppe gespalten wird.

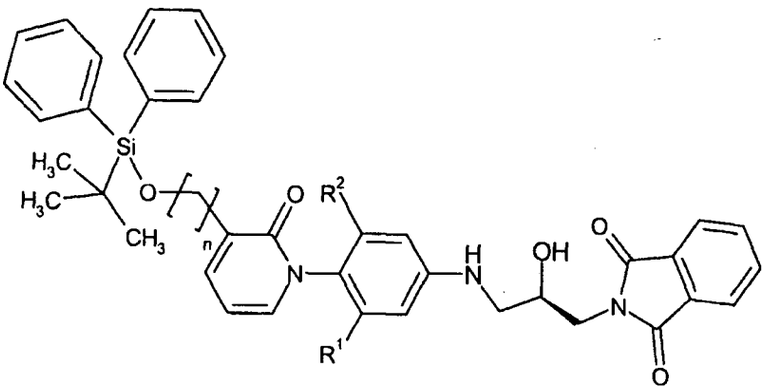
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer wässrigen Methylamin-Lösung oder einer Hydrazinhydrat-Lösung in Ethanol, bevorzugt mit einer wässrigen Methylamin-Lösung unter Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (XVIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in der ersten Stufe Verbindungen der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel



(XIX),

zu Verbindungen der Formel



(XX),

in welcher n, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

und in der zweiten Stufe in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der Formel (XVIII) cyclisiert werden.

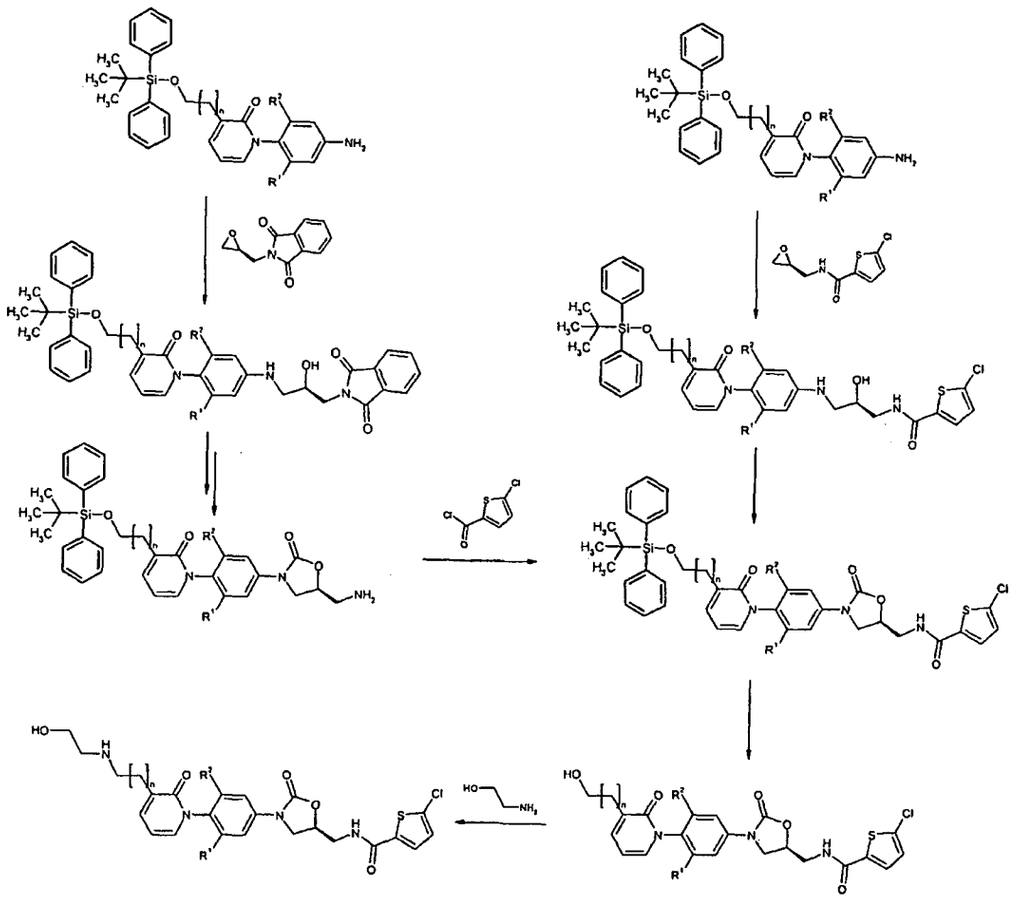
Die Umsetzungen der ersten Stufe erfolgt nach dem Verfahren was für die Umsetzung der Verbindung der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (VII) zu Verbindungen der Formel (VIII) beschrieben ist.

Die Umsetzungen der zweiten Stufe erfolgt nach dem Verfahren was für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (VIII) zu Verbindungen der Formel (II) beschrieben ist.

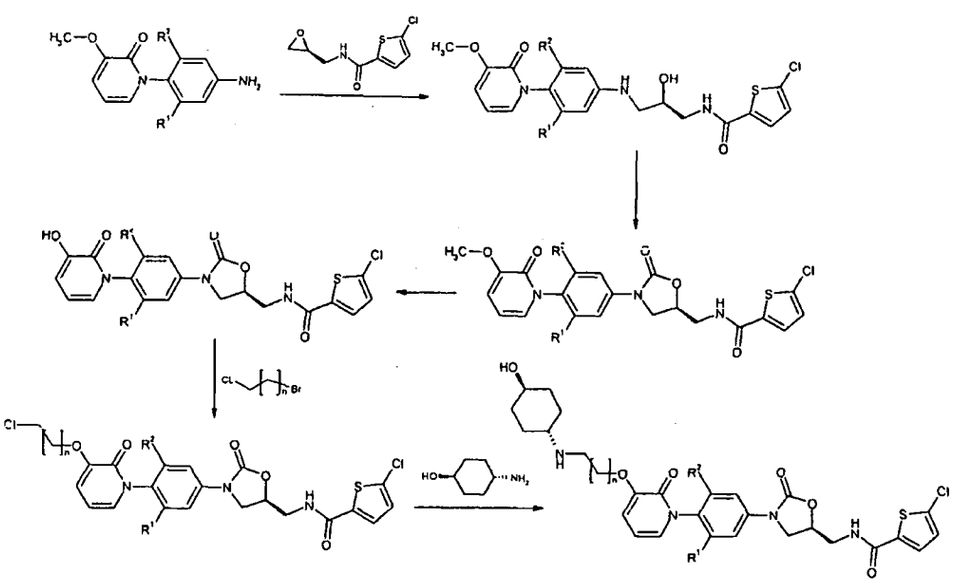
Die Verbindung der Formel (XIX) ist bekannt oder läßt sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Synthese-schemata veranschaulicht werden:

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um duale Inhibitoren der Blutgerinnungsfaktoren Xa und Thrombin (Faktor IIa), die insbesondere als Antikoagulantien wirken. Die Verbindungen hemmen sowohl Thrombin als auch Faktor Xa, verhindern durch Hemmung der Thrombinproduktion und -aktivität auf Gerinnseln deren potentielles Wachstum und weisen ein breites therapeutisches Fenster auf.

Darüber hinaus verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen über günstige physikochemische Eigenschaften, wie beispielsweise eine gute Löslichkeit in Wasser und physiologischen Medien, was für ihre therapeutische Anwendung von Vorteil ist.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen" im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag.

Die die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher auch zur Prävention und Behandlung von kardiogenen Thromboembolien, wie beispielsweise Hirn-Ischämien, Schlaganfall und systemischen Thromboembolien und Ischämien, bei Patienten mit akuten, intermittierenden oder persistierenden Herzarrhythmien, wie beispielsweise Vorhofflimmern, und solchen, die sich einer Kardioversion unterziehen, ferner bei Patienten mit Herzklappen-Erkrankungen oder mit künstlichen Herzklappen.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibition des Tumorwachstums und der Metastasenbildung, bei Mikroangiopathien, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, diabetischer Nephropathie und anderen mikrovaskulären Erkrankungen sowie zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Komplikationen, wie beispielsweise venöser Thromboembolien, bei Tumorpatienten, insbesondere solchen, die sich größeren chirurgischen Eingriffen oder einer Chemo- oder Radiotherapie unterziehen, eingesetzt werden.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von pulmonaler Hypertonie in Betracht.

Der Begriff „pulmonale Hypertonie" umfasst bestimmte Formen der pulmonalen Hypertonie, wie sie z.B. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) festgelegt worden sind (*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, Venedig 2003). Als Beispiele seien genannt, die pulmonale arterielle Hypertonie, die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens, die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie und die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH).

Die „pulmonale arterielle Hypertonie" beinhaltet die Idiopathische Pulmonale Arterielle Hypertonie (IPAH, früher auch als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet), die Familiär bedingte Pulmonale Arterielle Hypertonie (FPAH) und die Assoziierte Pulmonal-Arterielle Hypertonie (APAH), die assoziiert ist mit Kollagenosen, kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien, portaler Hypertension, HIV-Infektionen, der Einnahme bestimmter Drogen und Medikamente, mit anderen Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie), mit Erkrankungen mit einer signifikanten venösen/kapillären Beteiligung wie der pulmonal-venookklusiven Erkrankung und der pulmonal-kapillären Hämangiomatose, sowie die persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen.

Die pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens beinhaltet die Erkrankung des linken Vorhofes oder Ventrikels und Mitral- oder Aortenklappenfehler.

Die pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankung und/oder Hypoxie beinhaltet chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Schlafapnoe-Syndrom, alveolärer Hypoventilation, chronische Höhenkrankheit und anlagebedingte Fehlbildungen.

Die Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH) beinhaltet den thrombembolischen Verschluss proximaler Lungenarterien, den thrombembolischen Verschluss distaler Lungenarterien und nicht-thrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler Hypertonie bei Sarkoidose, Histiozytose X und Lymphangiomatosis.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Behandlung von pulmonalen und hepatischen Fibrosen in Betracht.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis (oder Septikämie), Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septische Organdysfunktion, septisches Organversagen und Muliorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), Septischer Schock, DIC ("Disseminated Intravascular coagulation", oder "Verbrauchskoagulopathie") und/oder des septischen Organversagens in Betracht.

"Sepsis" wird definiert als das Vorliegen einer Infektion und eines "systemic inflammatory response syndrome" (nachfolgend mit "SIRS" bezeichnet). SIRS tritt im Rahmen von Infekten, aber auch von anderen Zuständen wie Verletzungen, Verbrennungen, Schock, Operationen, Ischämie, Pankreatitis, Reanimation oder Tumoren auf. Nach der Definition des ACCP/SCCM Consensus Conference Committee von 1992 (Crit Care Med 1992;20:864-874) werden die zur Diagnose "SIRS" erforderlichen Symptome zur Diagnose und Meßparameter beschrieben (u.a. veränderte Körpertemperatur, erhöhte Herzfrequenz, Atemschwierigkeiten und verändertes Blutbild). In der späteren (2001) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference wurden die Kriterien im Wesentlichen beibehalten, in Details jedoch verfeinert (Levy et al., Crit Care Med 2003;31:1250-1256).

Im Verlauf einer Sepsis kann es zur generalisierten Aktivierung des Gerinnungssystems kommen ("Disseminated Intravascular coagulation", oder "Verbrauchskoagulopathie", nachfolgend als "DIC" bezeichnet) mit Mikrothrombosierung in verschiedenen Organen und sekundärer Blutungskomplikationen. Außerdem kann es es zur endothelialen Schädigung mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Austritt von Flüssigkeit und Proteinen in den Extravasalraum kommen. Im weiteren Verlauf kann ein Versagen eines Organs (z.B. Nierenversagen, Leberversagen, Atemversagen, zentralnervöse Defizite und Herz-/Kreislaufversagen) oder zum Multiorganversagen kommen. "Septischer Schock" bezeichnet das Auftreten einer

behandlungspflichtigen Blutdruckerniedrigung, die eine weitere Organschädigung begünstigt und mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht.

Krankheitserreger können Bakterien (gram-negativ und gram-positiv), Pilze, Viren und/oder Eukaryonten sein. Eintrittspforte bzw. Primärinfektion können z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Peritonitis sein. Die Infektion kann, muß aber nicht zwingend, mit einer Bakteriämie einhergehen.

DIC und/oder SIRS können im Rahmen einer Sepsis, aber auch infolge von Operationen, Tumorerkrankungen, Verbrennungen oder anderen Verletzungen auftreten. Bei der DIC kommt es an der Oberfäche von geschädigten Endothelzellen, Fremdkörperoberflächen oder veretztem extravaskulärem Gewebe zur massiven Aktivierung des Gerinnungssystems. Als Folge kommt es zur Gerinnung in kleinen Gefäßen verschiedener Organe mit Hypoxie und anschließender Organdysfunktion. Sekundär kommt es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor X, Prothrombin und Fibrinogen) und Plättchen, wodurch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt wird und schwere Blutungen auftreten können.

Die Therapie der Sepsis besteht einerseits in der konsequenten Beseitigung der infektiösen Ursache, z.B. durch operative Herdsanierung und Antibiose. Andererseits besteht sie in der temporären intensivmedizinischen Unterstützung der beeinträchtigten Organsysteme. Therapien der verschiedenen Stadien dieser Erkrankung sind z.B. in folgender Publikation beschrieben (Dellinger et al., Crit Care Med 2004;32:858-873). Für die DIC existieren keine erwiesenermaßen effektive Therapien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Antibiotische Therapie

Verschiedene Antibiotika oder antifungale Medikamenten-Kombinationen kommen in Frage, entweder als kalkulierte Therapie (vor Vorliegen des mikrobiellen Befundes) oder als spezifische Therapie.

- Flüssigkeitstherapie

z.B. Kristalloide oder kolloidale Flüssigkeiten.

- Vasopressoren

z.B. Norepinephrine, Dopamine oder Vasopressin

- Inotrope Therapie

z.B. Dobutamin

- Kortikosteroide

z.B. Hydrokortison, oder Fludrokortison

- rekombinantes humanes aktivierte Protein C

Xigris

- Blutprodukte

z.B. Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Erythropietin oder Fresh Frozen Plasma

- Maschinelle Beatmung bei sepsis-induziertem Acute Lung Injury (ALI) bzw. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

z.B. Permissive Hyperkapnie, niedrigere Tidalvolumina

- Sedierung, Analgesierung und neuromuskuläre Blockade

Sedierung: z.B. Diazepam, Lorazepam, Midazolam oder Propofol. Opioide: z.B. Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Meperidin oder Remifentanil. NSAIDs: z.B. Ketorolac, Ibuprofen oder Acetaminophen. Neuromuskuläre Blockade: z.B. Pancuronium

- Glukose-Kontrolle

z.B. Insulin, Glukose

- Nierenersatzverfahren

z.B. kontinuierliche veno-venöse-Hämofiltration oder intermittierende Hämodialyse. Dopamin niedrig-dosiert zur renalen Protektion.

- Antikoagulantien

z.B. zur Thromboseprophylaxe oder bei Nierenersatzverfahren, z.B. unfraktionierte Heparine, low molecular weight Heparine, Heparinoide, Hirudin, Bivalirudin oder Argatroban.

- Bikarbonat-Therapie

- Streßulkusprophylaxe

z.B. H2-Rezeptorinhibitoren, Antazida

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. zur Konservierung von Blut- und Plasmaprodukten, zur

Reinigung/Vorbehandlung von Kathetern und anderen medizinischen Hilfsmitteln und Geräten, zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa und/oder Faktor IIa enthalten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa und/oder Faktor IIa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772) und Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995);

- Koronartherapeutika/Vasodilatatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril und Perindopril, oder AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan und Temisarta, oder β-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol und Timolol, oder alpha-1-Adreno-

zeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin und Terazosin, oder Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid und Dihydralazin, oder Calciumkanal-Blocker wie beispielsweise Verapamil und Diltiazem, oder Dihydropyridin-Derivate wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) und Nitrendipin (Bayotensin), oder Nitropräparate wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat und Glyceroltrinitrat, oder Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken, wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433);

- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI-Inhibitoren) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase und Urokinase;

- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien) wie beispielsweise Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin, Danaparoid,

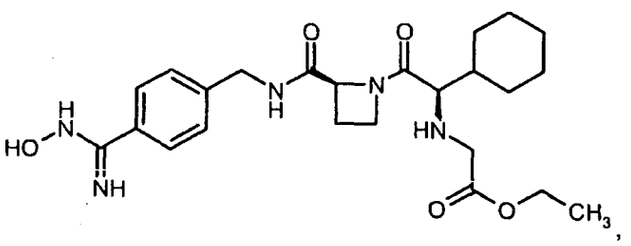
AVE 5026 (Sanofi-Aventis, *Company Presentation* 2008, February 12),

M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, *Press Release* 2008, February 14),

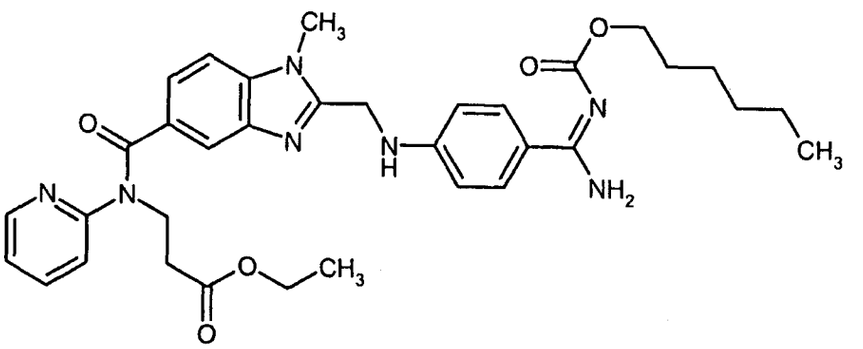
ORG42675 (Organon International Inc, *Company World Wide Website* 2007, April),

und direkte Thrombin Inhibitoren (DTI) wie beispielsweise

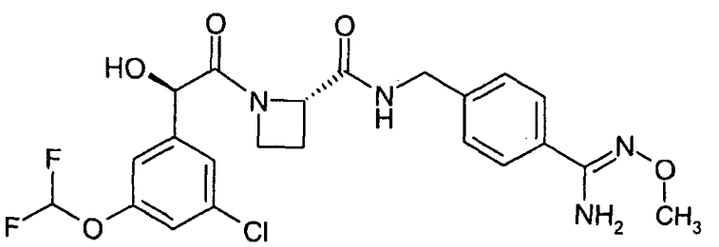
Exanta (Ximelagatran)



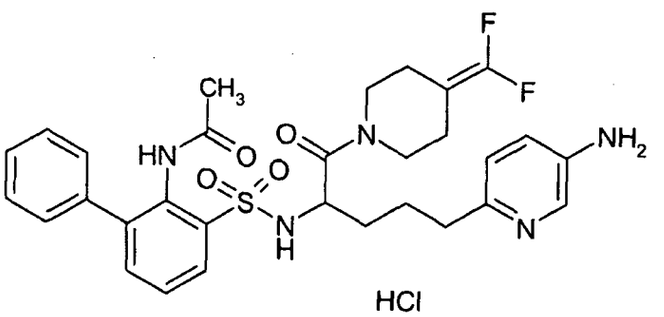
Rendix (Dabigatran)



AZD-0837 [AstraZeneca Annual Report **2006**, 19. März 2007]

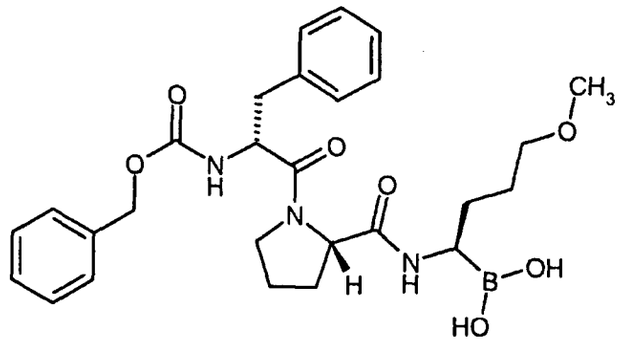


SSR-182289A [J. Lorrain *et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2003**, *304*, 567-574; J-M Altenburger *et al. Bioorg.Med.Chem.* **2004**, *12*, 1713-1730]

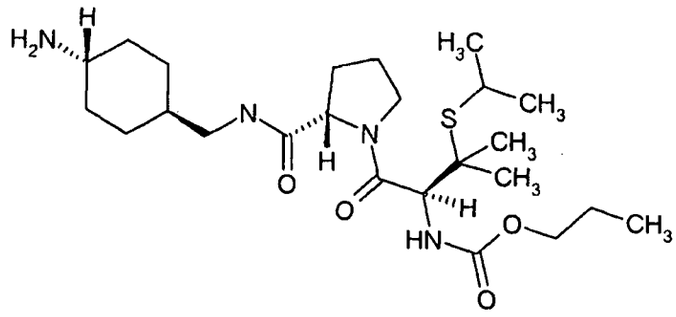


TGN-167 [S. Combe *et al. Blood* **2005**, *106*, abstract 1863 (ASH 2005)],

***N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-phenylalanyl-*N*-[(1*S*)-1-(dihydroxyboryl)-4-methoxybutyl]-*D*-prolinamid** [WO 2005/084685]



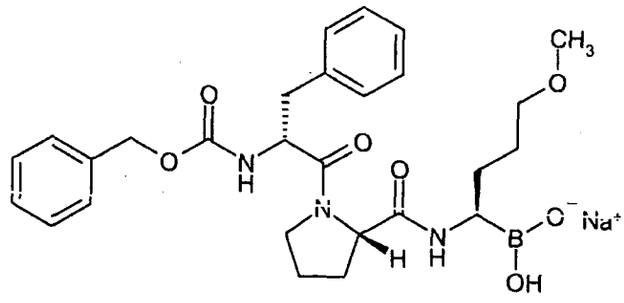
Sofigatran [*WHO Drug Information* **2007**, *21*, 77]



MCC-977 [Mitsubishi Pharma website pipeline **2006**, 25. Juli 2006],

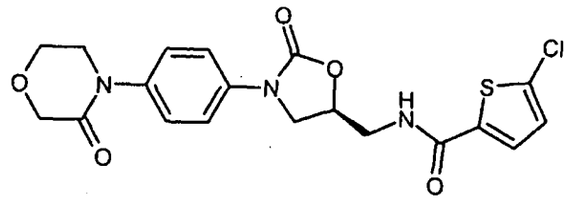
MPC-0920 [Press Release: „Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad Genetics Inc, 02. Mai 2006] und

TGN-255 (Flovagatran)



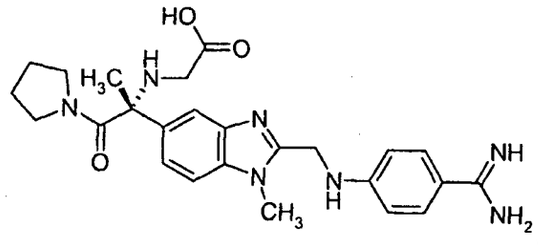
und direkte Faktor Xa-Inhibitoren wie beispielsweise

Rivaroxaban (BAY 59-7939): 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid [WO 2001/47919]



AX-1826 [S. Takehana *et al. Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, *82* (Suppl. 1), 213P; T. Kayahara *et al. Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, *82* (Suppl. 1), 213P],

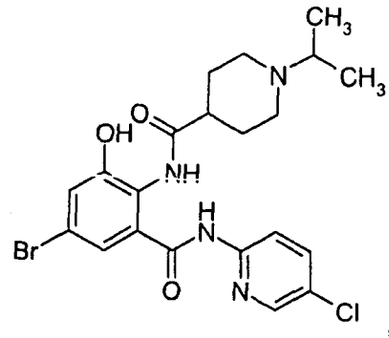
Tanogitran (BIBT-986, prodrug: BIBT-1011): *N*-[(1*R*)-1-{2-[({4-[Amino(imino)methyl]-phenyl}amino)methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl}-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl]glycin [American Chemical Society - 226th National Meeting, New York City, NY, USA, **2003**]



Verbindungen, die mit WO 2004/056784 offengelegt wurden.,

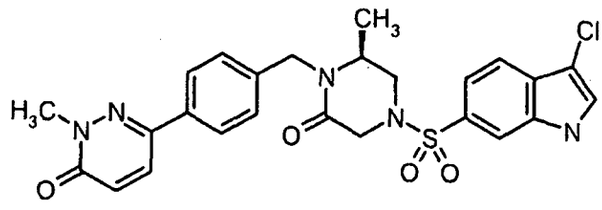
YM-150 [Y. Iwatsuki *et al. Blood* **2006**, *108*, abstract 911 (ASH 2006)],

N-{4-Brom-2-[(5-chlorpyridin-2-yl)carbamoyl]-6-hydroxyphenyl}-1-isopropylpiperidin-4-carboxamid [JP 2005/179272]



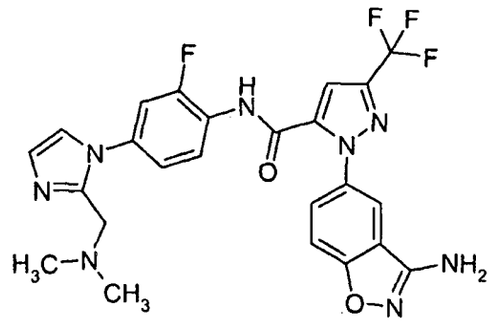
Verbindungen, die mit WO 2000/242270 offengelegt wurden.,

AZ12300547: 6-[4-({(2*S*)-4-[(3-Chlor-1*H*-indol-6-yl)sulfonyl]-2-methyl-6-oxopiperazin-1-yl}methyl)-phenyl]-2-methylpyridazin-3(2*H*)-on [K.L Granberg *et al.* American Chemical Society - 232th National Meeting, San Francisco, USA, **2006**, MEDI 391]

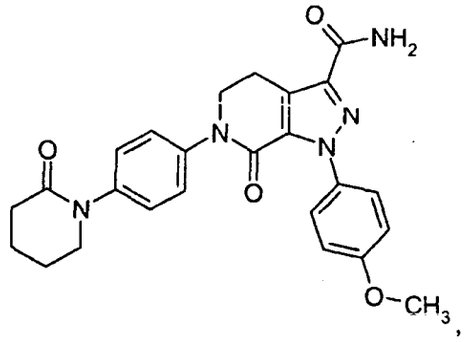


Verbindungen, die mit WO 2007/008142 offengelegt wurden.,

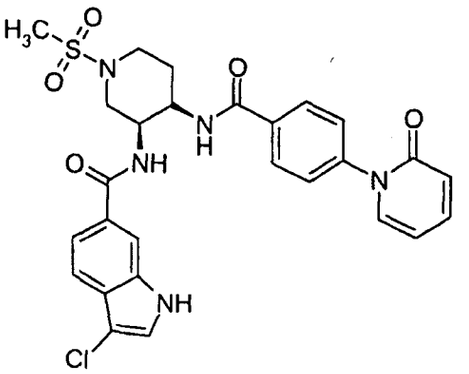
Razaxaban (DPC-906): 1-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-5-yl)-*N*-(4-{2-[(dimethylamino)-methyl]-1*H*-imidazol-1-yl}-2-fluorphenyl)-3-(trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-5-carboxamid [*J.Med.Chem.* **2005**, *48*, 1729-1744]



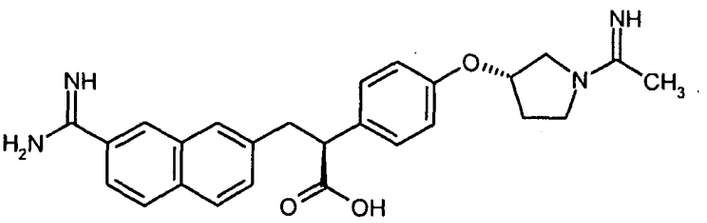
Apixaban (BMS-562247): 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazolo[3,4-c]pyridin-3-carboxamid [WO 2003/026652, WO 2003/049681]



BMS-691648: 3-Chlor-*N*-[(3*S*,4*R*)-1-(methylsulfonyl)-4-{[4-(2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)benzoyl]-amino}piperidin-3-yl]-1*H*-indol-6-carboxamid [T. Güngör et al. *Drugs Fut.* **2006**, *31*(Suppl A): abstract P118; WO 2004/082687]

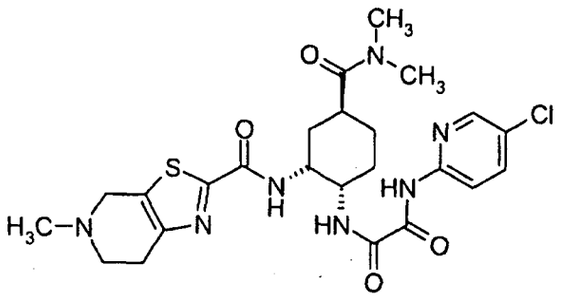


DX-9065a: (2*S*)-3-{7-[Amino(imino)methyl]-2-naphthyl}-2-(4-{[(3*S*)-1-ethanimidoyl-pyrrolidin-3-yl]oxy}phenyl)propansäure [T. Nagahara *et al. J.Med.Chem.* **1994**, *37*, 1200-1207]



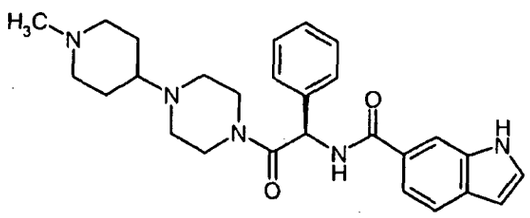
DU-176b [Y. Morishima *et al. Blood* **2004**, *104*, abstract 1862 (ASH 2004); T. Fukuda *et al. Blood* **2004**, *104*, abstract 1852 (ASH 2004); T. Furugohri *et al. Blood* **2004**, *104*, abstract 1851 (ASH 2004)],

N-(5-Chlorpyridin-2-yl)-*N'*-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dimethylcarbamoyl)-2-{[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl]ethandiamid [US 2005/0020645, WO 2005/47296]



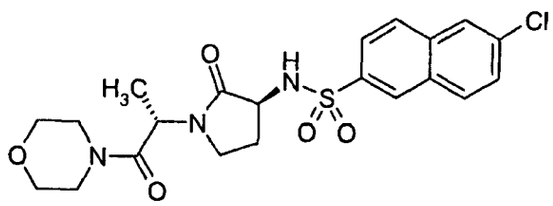
Verbindungen, die mit US 2005/0020645 offengelegt wurden.,

LY517717: *N*-{(1*R*)-2-[4-(1-Methylpiperidin-4-yl)piperazin-1-yl]-2-oxo-1-phenylethyl}-1*H*-indol-6-carboxamid [WO 2000/76971, WO 2002/100847]



813893 [Proteinase Inhibitor Design - Fourth SCI-RSC Symposium, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (Part I), London],

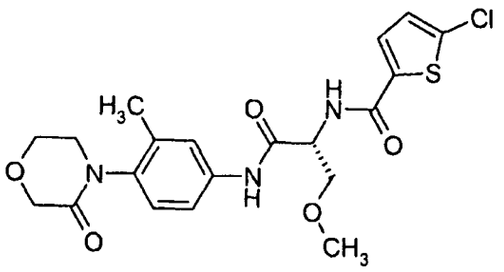
6-Chlor-*N*-{(3*S*)-1-[(1*S*)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl}naphtha-len-2-sulfonamid [N.S. Watson *et al. Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2006**, *16*, 3784; WO 2002/100830; WO 2002/100886]



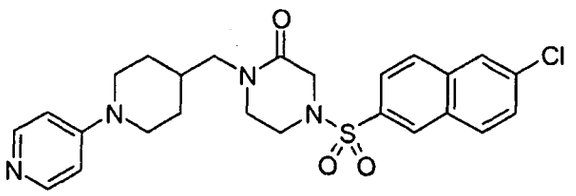
KFA-1982 (prodrug of KFA-1829) [T. Koizumi *et al. Journal of Thrombosis and Hemostasis* **2003**, 1 Suppl 1, P2022],

EMD-503982 [Merck KGaA Annual Report 2006, 48-49],

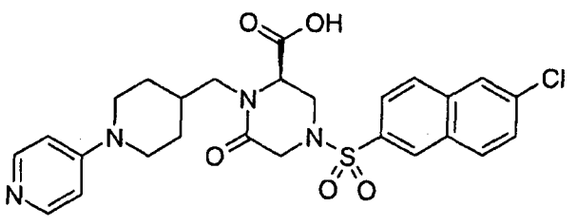
EMD-495235: 5-Chlor-*N*-[(1*R*)-1-(methoxymethyl)-2-{[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]amino}-2-oxoethyl]thiophen-2-carboxamid [*Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2004**, *14*, 5817-5822]



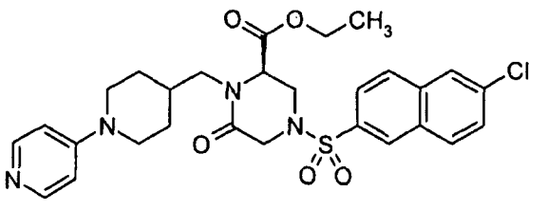
M-55113: 4-[(6-Chlor-2-naphthyl)sulfonyl]-1-[(1-pyridin-4-ylpiperidin-4-yl)methyl]piperazin-2-on [H. Nishida *et al. Chem.Pharm.Bull.* **2001**, *49*, 1237-1244]



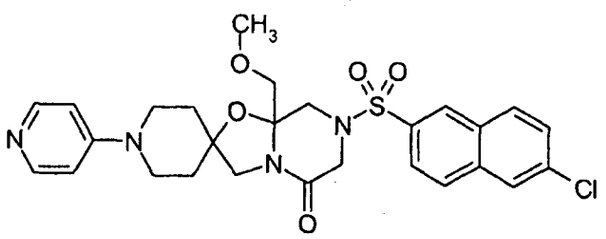
M-55551/M-55555: (2*R*)-4-[(6-Chlor-2-naphthyl)sulfonyl]-6-oxo-1-[(1-pyridin-4-ylpiperidin-4-yl)methyl]piperazin-2-carbonsäure [H. Nishida *et al. Chem.Pharm.Bull.* **2002**, *50*, 1187-1194]



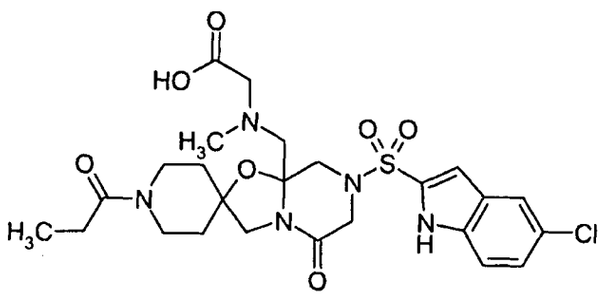
M-55190: (2*R*)-4-[(6-Chlor-2-naphthyl)sulfonyl]-6-oxo-1-[(1-pyridin-4-yipiperidin-4-yl)-methyl]piperazin-2-carbonsäureethylester [H. Nishida *et al.* 16th Int Symp Med Chem, Bologna, 18-22 Sept **2000**, Abst PA-125]



M-55532: 7-[(6-Chlor-2-naphthyl)sulfonyl]-8a-(methoxymethyl)-1'-pyridin-4-yltetrahydro-5*H*-spiro[1,3-oxazolo[3,2-a]pyrazin-2,4'-piperidin]-5-on [H. Nishida *et al.* 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, **2004**, MEDI-251; H. Nishida *et al.* *Chem.Pharm.Bull.* **2004**, *52*, 406-412; *dito* 459-462]



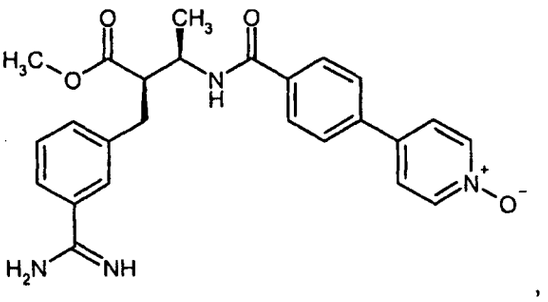
N-({7-[(5-Chlor-1*H*-indol-2-yl)sulfonyl]-5-oxo-1'-propionyltetrahydro-8a*H*-spiro[1,3-oxazolo-[3,2-a]pyrazin-2,4'-piperidin]-8a-yl}methyl)-*N*-methylglycin [WO 2006/106804]



PRT54021 [U. Sinha *et al. Blood* **2006**, *108*, abstract 907 (ASH 2006); K. Abe *et al. Blood* **2006**, *108*, abstract 901 (ASH 2006)],

Verbindungen, die mit WO 2006/002099 offengelegt wurden.,

Otamixaban (FXV-673, RPR-130673): (2*R*,3*R*)-2-{3-[Amino(imino)methyl]benzyl}-3-{[4-(1-oxidopyridin-4-yl)benzoyl]amino}butansäuremethylester [V. Chu *et al. Thrombosis Research* **2001**, *103*, 309-324; K.R. Guertin *et al. Bioorg Med.Chem.Lett.* **2002**, *12*, 1671-1674]



AVE3247 [Sanofi Aventis *Company* Presentation, Paris **2007**, February 13],

SAR377142 (SSR-7142) [Sanofi Aventis *Company* Presentation, Paris **2007**, February 13],

HMR-2906 [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D.C., USA, 14-21 Aug **1999**; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 Feb **2004**],

Idraparinux [Harry R. Büller *et al. Blood*, **2006**, 108, abstract 571 (ASH 2006)] und

Fondaparinux;

- plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) wie beispielsweise Acetylsalicylsäure (wie beispielsweise Aspirin), Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix) und Prasugrel;

- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban und Fradafiban;

- sowie Antiarrhythmika.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die parenterale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation 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 nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. **Beispiele**

Abkürzungen

CDI	Carbonyldiimidazol
d	Dublett (bei NMR)
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
dd	Doppeltes Dublett (bei NMR)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d	Tag(e)
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	Multiplett (bei NMR)
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	Singulett (bei NMR)
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS- und HPLC-Methoden

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70 %ig) / l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B, 6.7 min 2%B, 7.5 min 2%B; Fluß: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30 °C; Detektion: UV 210 nm.

Methode 2 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70 %ig) / l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B, 9.2 min 2%B, 10 min 2%B; Fluß: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30 °C; Detektion: UV 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 6 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3.00 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS): Gerätetyp MS: Waters ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A

→ 2 min 65%A → 4.5 min 5%A → 6 min 5%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (GC-MS): Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0.25 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 10 (GC-MS): Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

Methode 11 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm. Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2 min 65%A → 4.5 min 5%A → 6 min 5%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 40°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 12 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 3.0 min 5%A → 4.0 min 5%A → 4.1 min 90%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

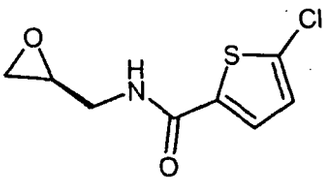
Methode 13 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2.5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 3.0 min 5%A → 4.0 min 5%A → 4.01 min 90%A; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro Premier mit Waters UPLC Acquity; Säule: Thermo Hypersil GOLD 1.9µ 50 mm x 1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 0.1 min 90%A → 1.5 min 10%A → 2.2 min 10%A; Fluss: 0.33 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

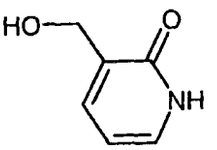
5-Chlor-N-[(2S)-oxiran-2-ylmethyl]thiophen-2-carboxamid



Beispiel 1A wird hergestellt, wie in WO04/101557 (Beispiel 6A) beschrieben.

Beispiel 2A

3-(Hydroxymethyl)pyridin-2(1H)-on



Eine Suspension von 10.0 g (71.9 mmol) 2-Hydroxynicotinsäure in 100 ml Toluol wird bei RT mit 23.2 g (144 mmol) Hexamethyldisilan und 0.781 g (7.19 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt und es wird 30 min bei 110°C mit KPG-Rührer gerührt. Dann wird auf -40°C gekühlt und es werden 22.5 g (158 mmol) einer 1-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Dichlormethan zu der Lösung getropft. Es wird auf RT aufgetaut, 18 h bei RT gerührt und schließlich bei -10°C mit verdünnter Salzsäure auf pH = 4 gebracht und mit 500 ml Methanol so versetzt, dass die Temperatur -10°C nicht übersteigt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit 100 ml Wasser versetzt, 1 h bei 50°C gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats erhält man 8.55 g (95% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

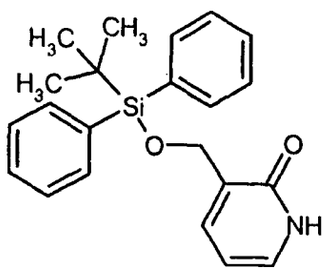
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/*ppm*): 11.53 (br. s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.28 (d, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 0.27 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 148 $(M+Na)^+$.

Beispiel 3A

3-({[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)pyridin-2(1H)-on



1.00 g (7.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 19 ml DMF werden bei RT mit 0.65 g (9.59 mmol) Imidazol, 2.42 g (8.79 mmol) t-Butyldiphenylchlorsilan und 0.10 g (0.80 mmol) DMAP versetzt und es wird 18 h bei gerührt. Dann werden 180 ml Wasser hinzugefügt und es wird 3 h bei 0°C belassen. Nach Filtration wird der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester/Ethyldimethylamin 1000:1) aufgereinigt. Man erhält 801 mg (27% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

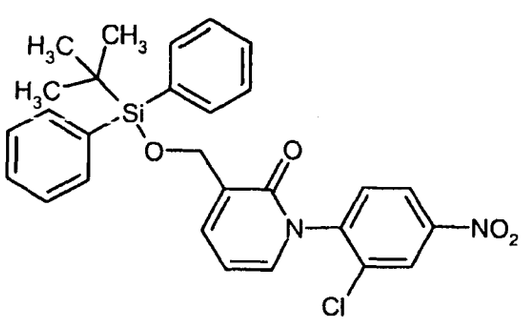
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/*ppm*): 11.61 (br. s, 1H), 7.69-7.52 (m, 5H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.30 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.05 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.27 min.

MS (DCI, *m/z*): 364 $(M+H)^+$.

Beispiel 4A

3-({[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)-1-(2-chlor-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



1.08 g (2.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 21 ml DMF werden bei 0°C mit 0.500 g (4.46 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt und es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. 0.571 g

(3.27 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-nitrobenzol werden zugefügt und es wird bei RT gerührt. Nach 4.5 h wird mit 200 ml Wasser versetzt und dann dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1) aufgereinigt. Man erhält 872 mg (56% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

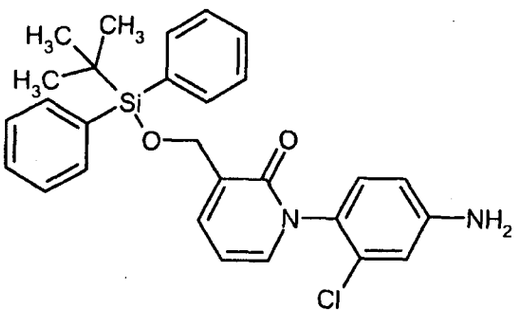
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.52 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.68-7.63 (m, 4H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 6H), 6.54 (dd, 1H), 4.56 (br. s, 2H), 1.07 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 6.05 min.

MS (DCI, *m/z*): 519 $(M+H)^+$.

Beispiel 5A

1-(4-Amino-2-chlorphenyl)-3-({[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)pyridin-2(1H)-on



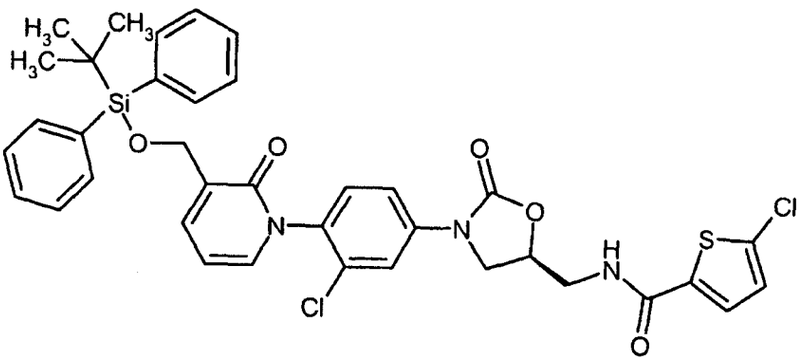
800 mg (1.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 48 ml THF gelöst. Dann werden 50 mg (0.05 mmol) Palladium auf Kohle hinzugefügt und es wird bei RT in einer Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck hydriert. Anschließend wird filtriert, mit THF nachgewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt (Reinheit: 95%) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 1): R_t = 5.55 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 489 $(M+H)^+$.

Beispiel 6A

N-{[(5S)-3-{4-[3-({[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-chlorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carboxamid



Eine Lösung von 789 mg (1.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A in 24 ml Acetonitril wird mit 386 mg (1.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Der Suspension werden 540 mg (2.42 mmol) Magnesiumperchlorat zugefügt. Nach 19 h bei RT wird mit 193 mg (0.952 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt und weitere 30 h bei RT gerührt. Dann werden 523 mg (2.46 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 19 mg (0.09 mmol) DMAP hinzugesetzt und es wird auf 60°C erhitzt. Nach 21 h wird mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung und Essigsäureethylester verdünnt. Die Wasserphase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Es werden 533 mg (45% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

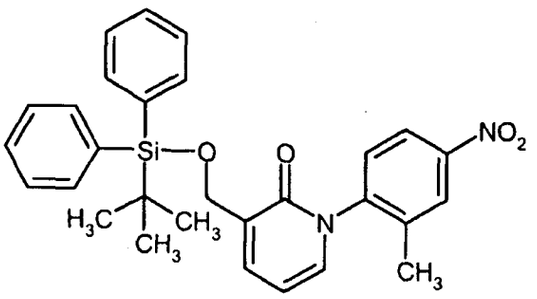
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70-7.63 (m, 5H), 7.58 (dd, 1H), 7.53-7.38 (m, 8H), 7.19 (d, 1H), 6.47 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.55 (br. s, 2H), 4.24 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 6.07 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 732 $(M+H)^+$.

Beispiel 7A

3-({[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1*H*)-on



1.50 g (4.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden analog zu Beispiel 4A mit 704 mg (4.54 mmol) 2-Fluor-5-nitrotoluol umgesetzt. Man erhält 570 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung.

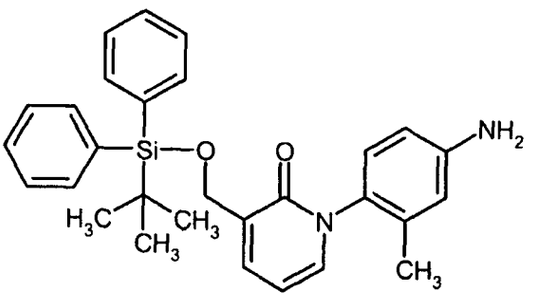
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.29 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.67-7.63 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.51-7.41 (m, 6H), 6.52 (t, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

HPLC (Methode 4): R_t = 3.39 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 499 $(M+H)^+$.

Beispiel 8A

1-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-({[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)pyridin-2(1*H*)-on



555 mg (1.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A werden in 15 ml THF gelöst, mit 150 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei normalem Druck hydriert, bis die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen worden ist. Man filtriert vom Katalysator ab und erhält nach dem Einengen im Vakuum 520 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung.

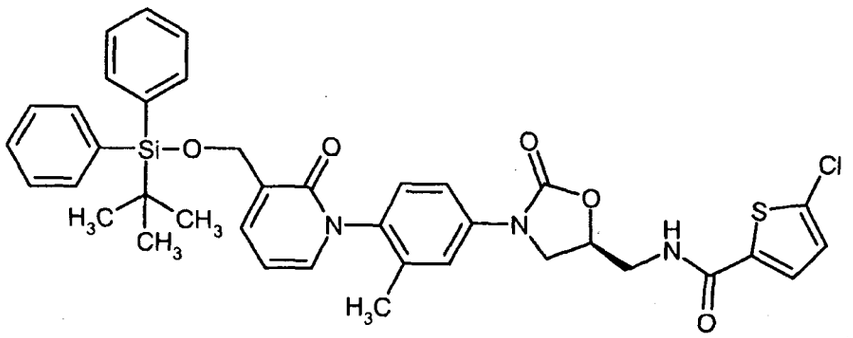
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.70-7.63 (m, 5H), 7.51-7.41 (m, 6H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.47-6.41 (m, 2H), 6.38 (t, 1H), 5.22 (s, breit, 2H), 4.59-4.48 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.06 (s, 9H).

HPLC (Methode 5): R_t = 3.20 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 469 $(M+H)^+$.

Beispiel 9A

N-[((5*S*)-3-{4-[3-({[*tert*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carboxamid



522 mg (1.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8A werden in 10 ml Acetonitril gelöst und bei 0 °C mit 266 mg (1.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Man gibt 373 mg (1.67 mmol) Magnesiumperchlorat hinzu und läßt 20 h bei RT rühren. Dann werden 271 mg (1.67 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 14 mg (0.11 mmol) DMAP hinzugefügt, und man erwärmt die Reaktionsmischung 20 h auf 60 °C. Man engt dann im Vakuum ein und gibt Wasser und *tert*-Butylmethylether hinzu. Es wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man reinigt den Rückstand mittels präparativer HPLC. Es werden 562 mg (71% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

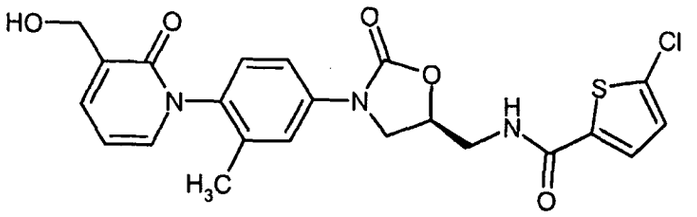
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.74-7.63 (m, 6H), 7.58-7.41 (m, 9H), 7.23 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.45 (t, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.21 (t, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

HPLC (Methode 4): R_t = 3.39 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 712/714 (^{35}Cl/^{37}Cl) $(M+H)^+$.

Beispiel 10A

5-Chlor-*N*-[((*5S*)-3-{4-[3-(hydroxymethyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophen-2-carboxamid



530 mg (0.74 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A werden in 9 ml THF gelöst. Man setzt 1.5 ml einer 1-molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzu und läßt 30 min bei RT rühren. Es wird etwas Wasser hinzugesetzt, eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 335 mg (93% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

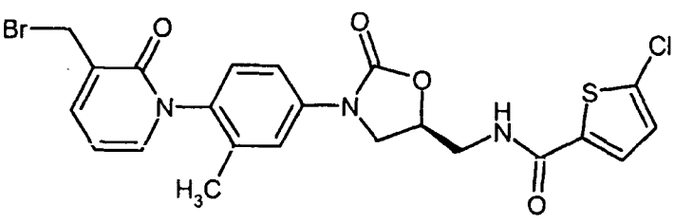
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.14 (s, breit, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 2H), 4.22 (t, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 2.01 (s, 3H).

HPLC (Methode 3): R_t = 1.66 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 474/476 (^{35}Cl/^{37}Cl) $(M+H)^+$.

Beispiel 11A

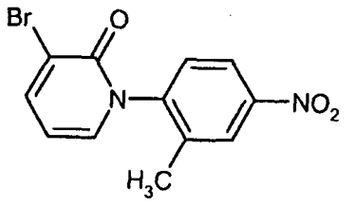
N-{[(5S)-3-{4-[3-(Brommethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carboxamid



50 mg (0.11 mmol) des Produktes aus Beispiel 10A werden in 1 ml Dichlormethan gelöst. Man setzt 0.024 ml (0.32 mmol) Thionylbromid hinzu und läßt 1.5 h bei RT rühren. Es wird mit 1 ml Methanol und 3 ml Dichlormethan verdünnt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 12A

3-Brom-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



44.5 g (280 mmol) 3-Brompyridin-2(1H)-on werden in 750 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 33.4 g (298 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt. Die Suspension wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor 38.5 g (280 mmol) 1-Fluor-2-methyl-4-nitrobenzol zugesetzt werden und die Reaktionslösung für 20 h auf 80°C erhitzt wird. Man läßt erkalten und es wird vorsichtig mit Wasser verdünnt. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wird abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 62 g (80% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

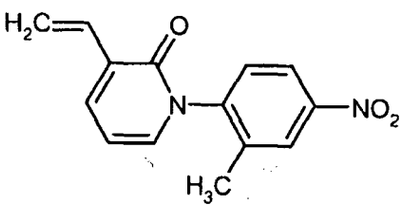
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.34 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.72 min

MS (ESIpos): m/z = 309 $(M+H)^+$

Beispiel 13A

1-(2-Methyl-4-nitrophenyl)-3-vinylpyridin-2(1H)-on



50 g (162 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A werden in 700 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 62 g (194 mmol) Tributylvinyl-Zinn und 4.7 g (4 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium versetzt und es wird 15 h am Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten und filtriert über Kieselgur. Es wird mit Essigsäureethylester nachgewaschen und die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und an 800 g

Kieselgel mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Es werden 27 g (62% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

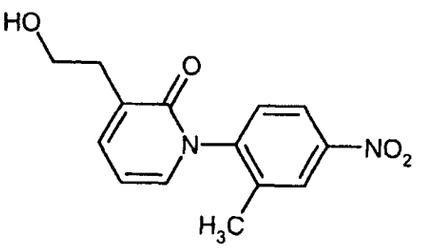
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.35 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.30 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.86 min

MS (ESIpos): m/z = 257 $(M+H)^+$

Beispiel 14A

3-(2-Hydroxyethyl)-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



38 g (148 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A werden unter Eiskühlung innerhalb von 45 min mit einer Lösung von 40 g (326 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in 650 ml Tetrahydrofuran versetzt. Bei dieser Temperatur wird eine weitere Stunde nachgerührt, bevor mit einer Lösung von 30 g (747 mmol) Natriumhydroxid in 740 ml Wasser innerhalb von 15 min versetzt wird. Es werden 151 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung so zugegeben, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird die Kühlung entfernt und es werden weitere 30 min nachgerührt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Lösung aus 780 g (1.63 mol) Natriumdisulfit gewaschen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 38 mg (93% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

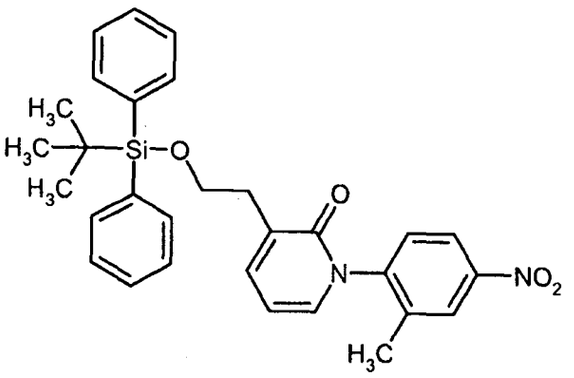
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ*ppm): δ = 8.33 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.33 (t, 1H), 4.58 (t, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.15 (s, 3H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.57 min

MS (ESIpos): m/z = 275 $(M+H)^+$

Beispiel 15A

3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



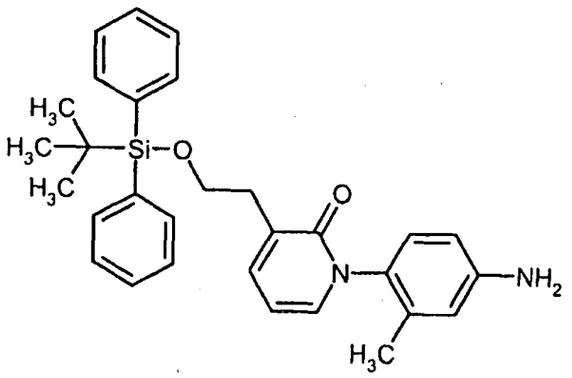
38 g (138 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A werden in 200 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit 12.2 g (198 mmol) Imidazol und portionsweise mit 46 g (135 mmol) *tert*-Butyl(chlor)diphenylsilan versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 62 g (88% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.18 min

MS (ESIpos): m/z = 483 $(M+H)^+$

Beispiel 16A

1-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)pyridin-2(1H)-on



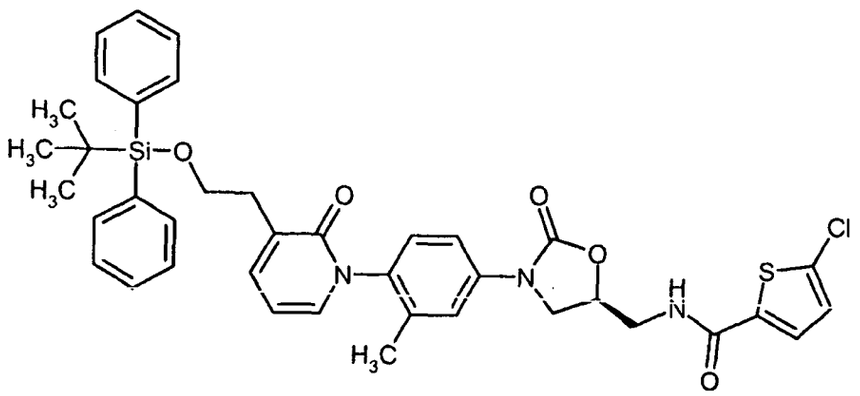
62 g (121 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A werden in 2 l einer 1:1 Mischung aus Ethanol und Essigsäureethylester gelöst und mit 46 g (726 mmol) Ammoniumformiat und 0.6 g Palladium auf Kohle versetzt. Es wird auf 80°C erhitzt. Nach 45 min lässt man erkalten und filtriert über Kieselgel. Es wird mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 36 g (61% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 7): R_t = 1.84 min

MS (ESIpos): m/z = 221 $(M+H)^+$

Beispiel 17A

N-[((5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carboxamid



35.6 g (74.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A werden in 800 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei 0°C mit 19 g (89 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Es werden 25 g (110 mmol) Magnesiumperchlorat zugegeben, die Kühlung entfernt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 24 mg (148 mmol) 1,1-Carbonyldiimidazol und 180 mg (1.4 mmol) N,N-

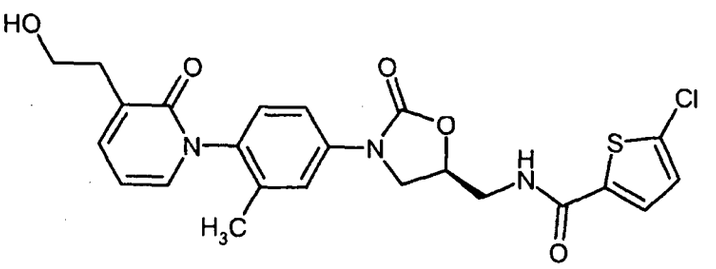
Dimethylaminopyridin versetzt und 2 h am Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten und destilliert das Lösemittel im Vakuum ab. Dann wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser sowie dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 46.4 g (84% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.31 min

MS (ESIpos): m/z = 700 $(M+H)^+$

Beispiel 18A

5-Chlor-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophen-2-carboxamid



43.8 g (60.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A werden unter Eiskühlung mit 400 ml 1.25N Salzsäure in Methanol versetzt. Nach 1 h wird mit Dichlormethan verdünnt und die wässrige Phase anschließend abgetrennt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel aufgezogen und mit einem Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 19.6 g (66% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

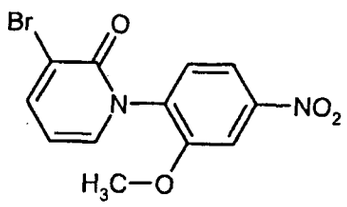
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.26 (t, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.01 (s, 3H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.87 min

MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

Beispiel 19A

3-Brom-1-(2-methoxy-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



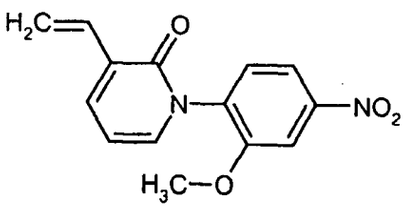
70 g (403 mmol) 3-Brompyridin-2(1H)-on werden in 1 l wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemperatur mit 54 g (484 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Die Suspension wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. 69 g (403 mmol) 1-Fluor-2-methoxy-4-nitrobenzol werden zugesetzt und die Reaktionslösung für 20 h auf 80°C erhitzt. Es wird vorsichtig mit 5 l Wasser verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es werden 103 g (72% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.05 (dd, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 6.3 (t, 1H), 3.9 (s, 3H).

MS (ESIpos): m/z = 342 $(M+NH_4)^+$

Beispiel 20A

1-(2-Methoxy-4-nitrophenyl)-3-vinylpyridin-2(1H)-on



100 g (308 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 1.4 l wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 8.9 g (7.7 mmol) Tetrakis(triphenylphospin)Palladium und 117 g (370 mmol) Tributylvinyl-Zinn versetzt. Es wird 16 h am Rückfluß erhitzt. Dann läßt man erkalten und filtriert die Reaktionslösung durch Kieselgur. Die Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Man versetzt mit Petrolether bis die Kristallisation einsetzt. Die

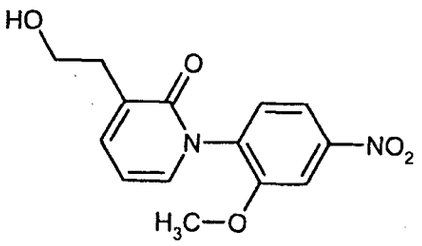
Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 37 g (41% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.0 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (dd, 1H), 6.7 (q, 1H), 6.4 (t, 1H), 6.1 (dd, 1H), 5.3 (dd, 1H), 3.9 (s, 3H).

MS (ESIpos): m/z = 273 $(M+H)^+$

Beispiel 21A

3-(2-Hydroxyethyl)-1-(2-methoxy-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



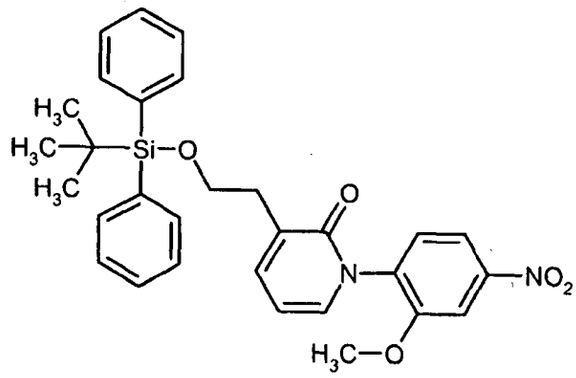
37 g (136 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden bei 0°C innerhalb von 45 min mit einer Lösung von 36 g (299 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in 600 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach einer weiteren Stunde bei dieser Temperatur wird innerhalb von 15 min mit einer Lösung von 27 g (680 mmol) Natriumhydroxid (1N in Wasser) versetzt. Man rührt weitere 5 min nach bevor 120 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung so zugegeben werden, daß die Temperatur nicht über 30°C ansteigt. Die Kühlung wird entfernt und es werden weitere 30 min nachgerührt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit einer Lösung aus 730 g (1.50 mol) Natriumdisulfit gewaschen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf Kieselgel absorbiert und unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die Produktfraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Zur Kristallisation wird mit tert-Butylmethylether versetzt. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 24 g (60% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.0 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.35 (t, 1H), 4.6 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.6 (m, 2H).

MS (ESIpos): m/z = 291 $(M+H)^+$

Beispiel 22A

3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1-(2-methoxy-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on

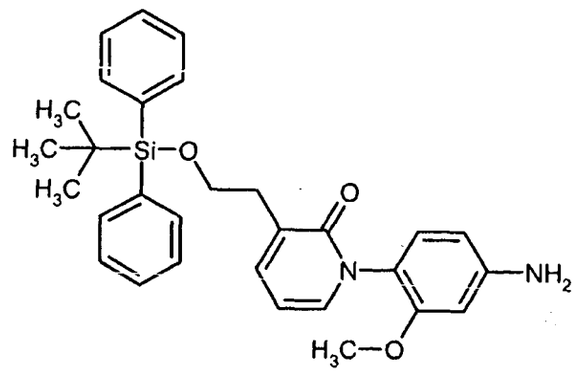


24 g (81 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A werden in 200 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 7.2 g (106 mmol) Imidazol und 27 g (98 mmol) tert-Butyl(chlor)diphenylsilan versetzt. Nach 16 h wird mit 1.2 l Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Zur Kristallisation wird mit tert-Butylmethylether versetzt und die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 30 g (67% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.0 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H), 7.5-7.4 (m, 8H), 6.35 (t, 1H), 3.8 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).

Beispiel 23A

1-(4-Amino-2-methoxyphenyl)-3-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)pyridin-2(1H)-on



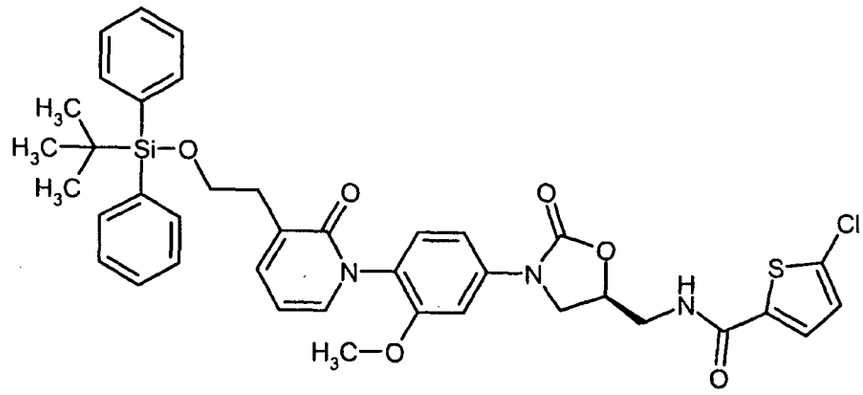
25 g (48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A werden in 800 ml einer 1:1 Mischung aus Ethanol und Essigsäureethylester gelöst und mit 18 g (286 mmol) Ammoniumformiat und 800 mg Palladium auf Kohle versetzt. Es wird auf 80°C erhitzt. Nach 60 min lässt man erkalten und filtriert über Kieselgel. Es wird mit Essigsäureethylester nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 27 g (98% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 7.6 (m, 4H), 7.4 (m, 6H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.3 (d, 1H), 6.2 (dd, 1H), 6.1 (t, 1H), 5.3 (b, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).

MS (ESIpos): m/z = 499 $(M+H)^+$

Beispiel 24A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methoxyphenyl} -2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carboxamid



29 g (58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A werden in 600 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei 0°C mit 15 g (69 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Es werden 19 g (87 mmol) Magnesiumperchlorat zugegeben, die Kühlung entfernt und 15 h bei RT gerührt. Dann wird mit 19.0 g (116 mmol) 1,1-Carbonyldiimidazol und 141 mg (1.21 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt und am Rückfluß erhitzt. Nach 2 h lässt man erkalten und destilliert das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester angelöst und mit Wasser sowie dreimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester

chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 37 g (85% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

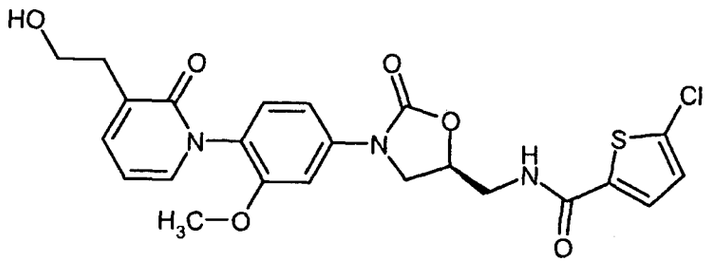
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.5-7.3 (m, 9H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 6.2 (t, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (b, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 1.0 (s, 9H).

LC-MS (Methode 8): Rt = 4.53 min

MS (ESIpos): m/z = 742 $(M+H)^+$

Beispiel 25A

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methoxyphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



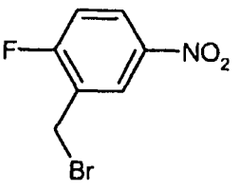
37 g (49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A werden bei 0°C in 313 ml 1.25N Salzsäure in Methanol gelöst. Nach 1 h wird die Lösung im Vakuum eingedampft und mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Dichlormethan und Methanol chromatographiert. Die Produktfraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es werden 19 g (78% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.00 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.19 (t, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 2H).

MS (ESIpos): m/z = 504 $(M+H)^+$

Beispiel 26A

2-(Brommethyl)-1-fluor-4-nitrobenzol



186 g (1.20 mol) 2-Fluor-5-nitro-toluol werden in 1.2 l Tetrachlormethan gelöst und mit 214 g (1.20 mol) N-Brom-succinimid versetzt. 19.7 g (120 mmol) Azo-diisobutyronitril werden zugegeben und es wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 16 h lässt man erkalten, filtriert und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 300 ml Dichlormethan gelöst und mit 300 g Seesand versetzt. Dann wird erneut im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand auf eine 1 kg Kieselgelsäule gegeben. Es wird mit einer 20:1 Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert und die Produktfraktionen werden im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Cyclohexan kristallisiert und im Vakuum getrocknet. Es werden 92 g (32% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

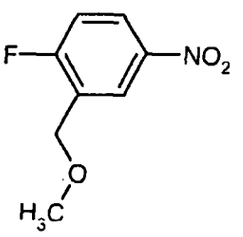
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.57-8.52 (m, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 4.62 (s, 2H).

GC-MS (Methode 9): R_t = 7.79 min

MS (ESIpos): m/z = 154 $(M-Br)^+$

Beispiel 27A

1-Fluor-2-(methoxymethyl)-4-nitrobenzol



30 g (128 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 1.3 l wasserfreiem Toluol gelöst und mit 45 g (192 mmol) Silber(I)oxid und 24.6 g (769 mmol) wasserfreiem Methanol versetzt. Es wird 16 h auf 60°C erhitzt. Dann lässt man erkalten, und filtriert über Kieselgel. Das Produkt wird mit einem Gradienten von Cyclohexan und Cyclohexan/Essigsäureethylester 25:1 fraktioniert eluiert. Die Produktfraktionen werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und im Vakuum getrocknet. Es werden 17 g (72% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

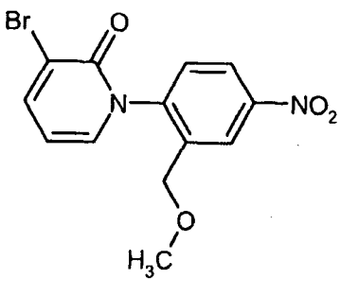
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.41-8.36 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

GC-MS (Methode 9): R_t = 6.52 min

MS (ESIpos): m/z = 154 $(M-OCH_3)^+$

Beispiel 28A

3-Brom-1-[2-(methoxymethyl)-4-nitrophenyl]pyridin-2(1H)-on



38 g (391 mmol) 3-Brom-2-hydroxypyridin werden in 1250 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und portionsweise mit 53 g (469 mmol) Kalium-tert-butylat versetzt. Es wird eine Stunde nachgerührt bevor 72.4 g (391 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A zugegeben werden. Nach beendeter Zugabe wird 3 h auf 80°C erhitzt. Anschließend lässt man erkalten und rührt weitere 16 h bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wird dann auf 15°C abgekühlt und bei dieser Temperatur vorsichtig mit 1N Salzsäure auf pH = 3 gebracht. Es werden 4 l Wasser zugegeben und es wird dreimal mit 2 l Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingeengt und zur Kristallisation mit tert-Butylmethylether versetzt. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 94 g (71% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

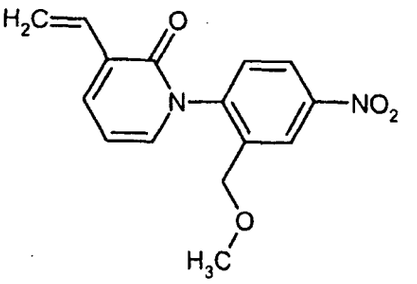
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.37 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 6.35 (t, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.3 (s, 3H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.88 min

MS (ESIpos): m/z = 339 $(M+H^+)^+$

Beispiel 29A

1-[2-(Methoxymethyl)-4-nitrophenyl]-3-vinylpyridin-2(1H)-on



94 g (277 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A werden in 1.2 l wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 8 g (6.9 mmol) Tetrakis(triphenylposphin)-Palladium (0) versetzt. Es wird bei Raumtemperatur langsam mit 105 g (333 mmol) Tributylvinyl-Zinn versetzt und nach beendeter Zugabe 21 h am Rückfluss erhitzt. Man läßt erkalten und filtriert die Reaktionslösung über Kieselgur. Es wird mit Essigsäureethylester nachgewaschen und die vereinigten organischen Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit Dichlormethan gelöst und auf Kieselgur aufgezogen. Es wird an 1.2 kg Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 23 g (29% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

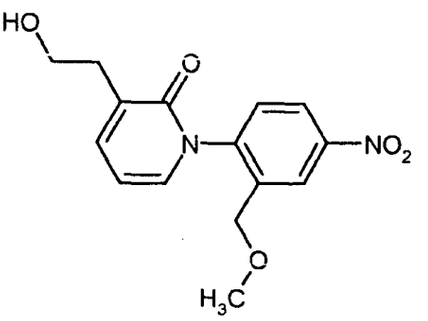
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.36 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.45 (t, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.26 (s, 3H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.07 min

MS (ESIpos): m/z = 387 $(M+H^+)^+$

Beispiel 30A

3-(2-Hydroxyethyl)-1-[2-(methoxymethyl)-4-nitrophenyl]pyridin-2(1H)-on



23 g (80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A werden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf 5°C abgekühlt. Innerhalb von 15 min werden 21 g (176 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (0.5M Lösung in Tetrahydrofuran) zugegeben. Die Kühlung wird entfernt und es wird weitere 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird erneut auf 5°C abgekühlt und mit 400 ml 1N Natronlauge versetzt. Nach beendeter Zugabe wird bei dieser Temperatur portionsweise mit 81 ml 30%-iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Nach Verdünnnen mit 500 ml Essigsäureethylester wird zur Vernichtung der Peroxide mit 32 ml 40%-iger Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 20 g (77% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

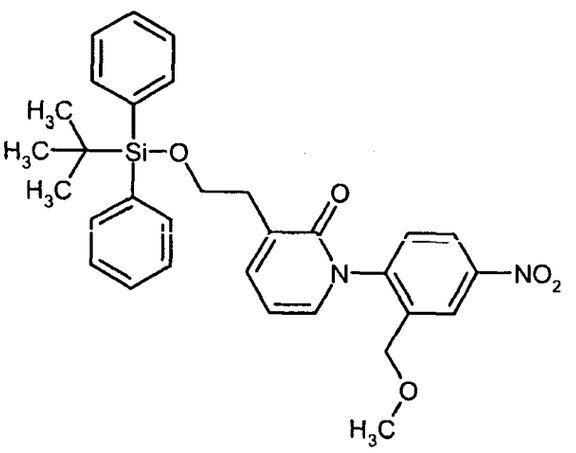
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.36 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.33 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.62 (t, 2H).

LC-MS (Methode 8): R_t = 1.60 min

MS (ESIpos): m/z = 305 $(M+H^+)^+$

Beispiel 31A

3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1-[2-(methoxymethyl)-4-nitrophenyl]pyridin-2(1H)-on



20 g (65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A werden in 75 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung zunächst mit 5.3 g (78 mmol) Imidazol und dann in Portionen über 3 min mit 19 g (72 mmol) tert-Butyldiphenylchlorsilan versetzt. Die Kühlung wird entfernt und es wird weitere 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester verdünnt und dreimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Dann wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit tert-Butylmethylether versetzt, die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 39 g (90% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

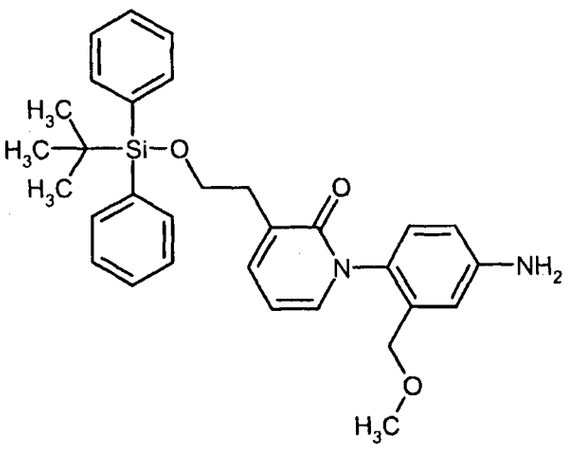
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.35 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.65-7.35 (m, 13H), 6.35 (t, 1H), 4.32-4.14 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 0.97 (s, 9H).

LC-MS (Methode 8): R_t = 4.59 min

MS (ESIpos): m/z = 543 $(M+H^+)^+$

Beispiel 32A

1-[4-Amino-2-(methoxymethyl)phenyl]-3-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)pyridin-2(1H)-on



25 g (48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A werden in 500 ml Essigsäureethylester und 500 ml Ethanol gelöst. Es wird 18 g (286 mmol) Ammoniumformiat und 1 g Palladium auf Kohle zugegeben und 45 min am Rückfluß erhitzt. Dann lässt man erkalten und filtriert die Reaktionslösung über Kieselgel. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 25 g (100% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

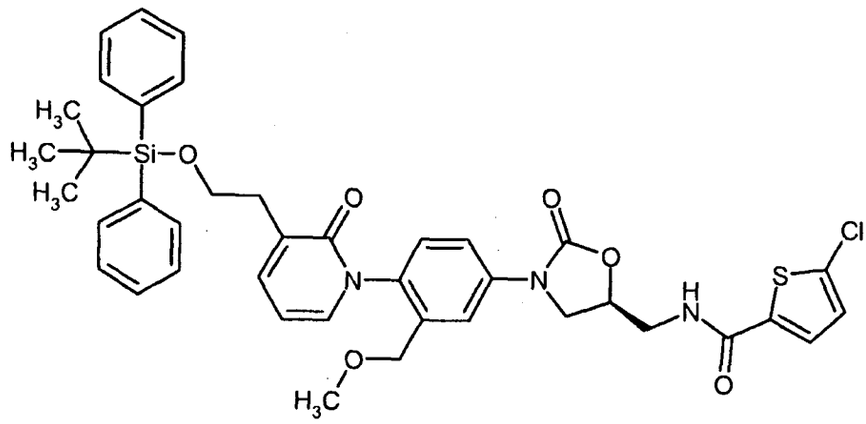
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 7.65-7.20 (m, 12H), 6.79 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.20 (t, 1H), 5.46-5.25 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.22 min

MS (ESIpos): m/z = 513 $(M+H^+)^+$

Beispiel 33A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxymethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carboxamid



25 g (47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A werden in 500 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 15 g (61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A und 16 g (71 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Es wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt bevor erneut 1 g (4.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A zugegeben wird. Nach 21 h werden 15.3 g (95 mmol) Carbonyldiimidazol und 116 mg (0.65 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und es wird 3.5 h am Rückfluß erhitzt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 800 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser sowie zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung eines Gradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester getrennt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 26.5 g (72% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.00 (t, 1H), 7.73-7.35 (m, 15H), 7.23 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.28 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.28-3.80 (m, 6H), 3.62 (t, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.79-2.71

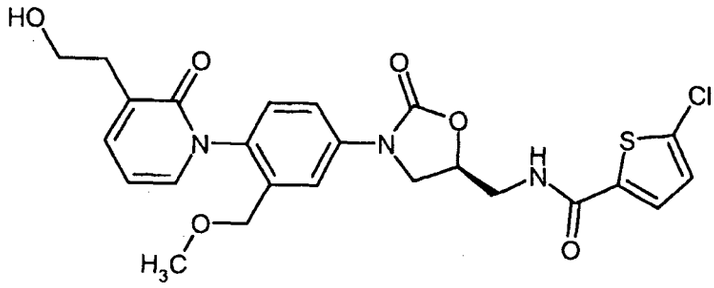
(m, 2H), 0.97 (s, 9H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 3.39 min

MS (ESIpos): m/z = 756 $(M+H^+)^+$

Beispiel 34A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxymethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carboxamid



27 g (34 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A werden unter Eiskühlung mit 135 ml 1.25N Salzsäure in Methanol versetzt. Es wird 45 min bei dieser Temperatur weiter gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 1N Natronlauge auf pH 7 gebracht und die kalte Lösung wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand wird mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Methanol an Kieselgel chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Es werden 16.4 g (89% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

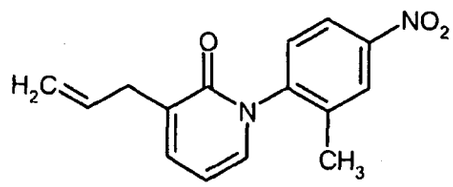
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.98 (t, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (t, 2H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.96 min

MS (ESIpos): m/z = 518 $(M+H^+)^+$

Beispiel 35A

3-Allyl-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



In einem ausgeheizten Kolben werden 1.50 g (4.85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A, 1.44 g (9.46 mmol) Cäsiumfluorid und 0.56 g (0.48 mmol) Tetrakkis-(triphenylphosphin)-Palladium(0) in 30 ml entgastem THF vorgelegt. Man tropft eine Lösung von 2.04 g (12.1 mmol) 2-Allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan in 5 ml entgastem THF hinzu und erhitzt über Nacht auf Rückfluß. Dann wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und erhält 1.18 g (62% d. Th.) der Titelverbindung.

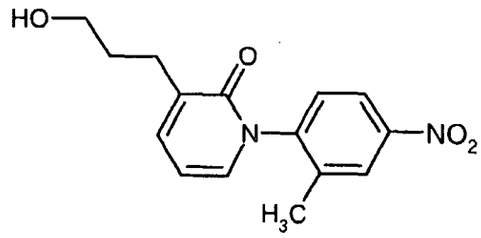
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.31 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.96 (dddd, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.15 (s, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.05 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 271 $(M+H)^+$.

Beispiel 36A

3-(3-Hydroxypropyl)-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



Zu 1.00 g (3.70 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A in 4 ml THF werden bei 0°C langsam 18.5 ml (9.25 mmol) einer 0.5 molaren Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in THF getropft. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird erneut auf 0°C gekühlt und es werden 18.5 ml (18.5 mmol) einer 1 molaren Lösung von Natriumhydroxid in Wasser zugetropft. Man rührt weitere 30 min bei 0°C und gibt dann 3.24 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung so zu, daß die Temperatur nicht über 30°C ansteigt. Man läßt 30 min bei Eiskühlung rühren und versetzt dann mit mit Essigsäureethylester sowie anschließend mit 11 g (40 mmol) Natriumhydrogensulfit-Lösung.

Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:4) chromatographiert. Man erhält 1.03 g (83% d. Th.) des gewünschten Produktes.

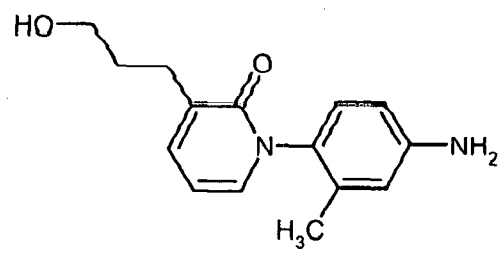
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.31 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.66-7.51 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.33 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 3.46-3.38 (q, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.51 min.

MS (DCI, m/z) = 289 $(M+H)^+$

Beispiel 37A

1-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-(3-hydroxypropyl)pyridin-2(1H)-on



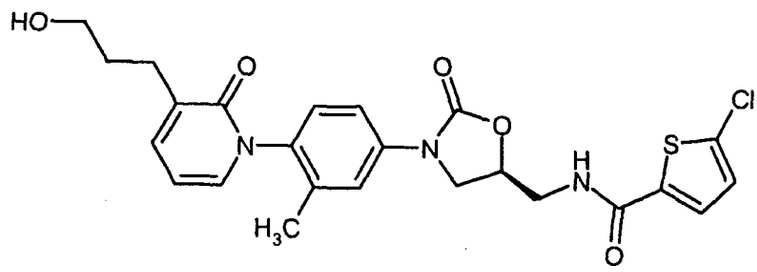
475 mg (1.65 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A werden in 48 ml THF gelöst. Dann werden 50 mg (0.05 mmol) Palladium auf Kohle hinzugefügt und es wird bei RT in einer Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck hydriert. Anschließend wird filtriert, dreimal mit THF nachgewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 1): R_t = 2.82 min.

MS (DCI, *m/z*): 259 $(M+H)^+$.

Beispiel 38A

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-(3-hydroxypropyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



580 mg (2.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 12.7 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 538 mg (2.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A und 751 mg (3.37 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Es wird 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 437 mg (2.69 mmol) Carbonyldiimidazol und 27 mg (0.23 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und es wird 18 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird in 100 ml Wasser gegeben und dreimal mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 175 mg (16% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

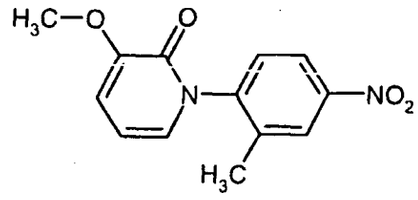
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.26 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.42 (ddd, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.67 (ddd, 2H).

HPLC (Methode 2): R_t = 3.92 min

MS (DCI, m/z) = 502 $(M+H)^+$

Beispiel 39A

3-Methoxy-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



28.5 g (228 mol) 3-Methoxypyridin-2(1H)-on werden in 850 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei RT mit 31 g (273 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt. Die Suspension wird 30 min bei RT gerührt, bevor 35 g (228 mmol) 1-Fluor-2-methyl-4-nitrobenzol zugesetzt werden und die Reaktionslösung

für 20 h auf 80°C erhitzt wird. Dann wird vorsichtig mit 1 l Wasser verdünnt und mit 1N Salzsäure auf pH 1-2 gebracht. Die Lösung wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Feststoff wird mit wenig tert-Butylmethylether gewaschen, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 42.8 g (72% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

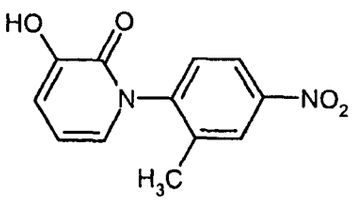
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.35 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.32 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.45 min

MS (ESIpos): m/z = 261 $(M+H)^+$

Beispiel 40A

3-Hydroxy-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



23.3 g (90 mmol) Beispiel 39A werden in 730 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von 10 Minuten werden 224 ml (224 mmol) einer 1N Bortribromid Lösung in Dichlormethan zugetropft, bevor weitere 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt wird. Der Ansatz wird mit 200 ml Wasser versetzt und die Wasserphase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff wird mit tert.-Butylmethylether gewaschen und abfiltriert. Man erhält 20.1 g (91% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

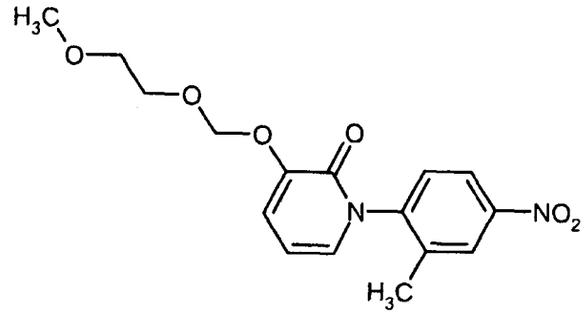
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.50 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.25 (t, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.45 min

MS (ESIpos): m/z = 246 $(M+H)^+$

Beispiel 41A

3-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-1-(2-methyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



10.0 g (41 mmol) Beispiel 40A werden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 13.6 g (89 mmol) 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en versetzt. Zu dieser Lösung wird bei 25°C langsam portionsweise 8.6 g (69 mmol) 1-(Chlormethoxy)-2-methoxyethan zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wird die Lösung über Kieselgel filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält 20.1 g (91% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

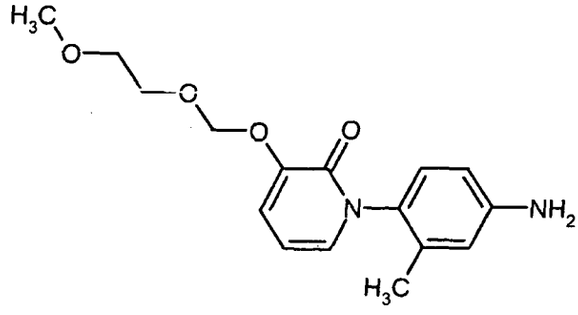
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.32 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.3 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.79 min

MS (ESIpos): m/z = 335 $(M+H)^+$

Beispiel 42A

1-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methoxy]pyridin-2(1H)-on



12 g (36 mmol) Beispiel 41A werden in 1.2 l eines 1:1 Gemisches aus Essigsäureethylester und Ethanol gelöst und mit 0.1 Equivalenten Palladium auf Kohle und mit 11.3 g (180 mmol)

Ammoniumformiat versetzt. Es wird zwei Stunden auf 80°C erhitzt. Man läßt erkalten, filtriert über Kieselgel und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Man erhält 10.6 g (88% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

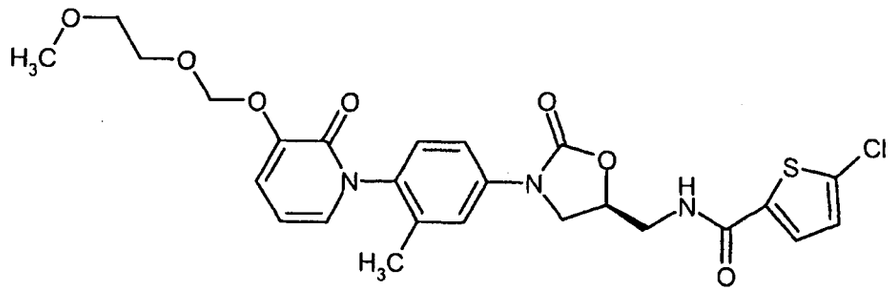
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 7.12-7.05 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.51-6.42 (m, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.10 min

MS (ESIpos): m/z = 305 $(M+H)^+$

Beispiel 43A

5-Chlor-N-[((5S)-3-{4-[3-[(2-methoxyethoxy)methoxy]-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophen-2-carboxamid



9.2 g (30 mmol) Beispiel 42A werden in 580 ml Acetonitril gelöst und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 7.3 g (34 mmol) Beispiel 1A zugegeben und dann weitere 10 Minuten gerührt. Es wird mit 10.2 g (46 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt, die Kühlung entfernt und weiter 17 h nachgerührt. Dann werden 14.8 g (91 mmol) Carbonyldiimidaziol und 0.37 g (3 mmol) N,N-4-Dimethylaminopyridin zugegeben und man erhitzt für 4 h auf 60°C. Nach Erkalten wird weitere 16 h bei RT gerührt und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit 1N Salzsäure und Essigsäureethylester versetzt und heftig gerührt. Nach 15 min werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Nach Waschen mit gesättigter Natriumchloridlösung wird getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält 17.2 g (95% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

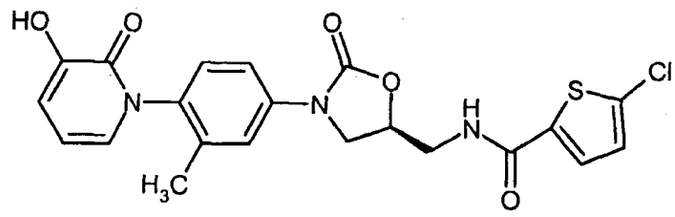
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.0 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.20 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.24 (t, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.52-3.25 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.91 (s, 3H).

LC-MS (Methode 4): R_t = 2.13 min

MS (ESIpos): m/z = 548 $(M+H)^+$

Beispiel 44A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-hydroxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-methylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



18 g (33 mmol) Beispiel 43A wird in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 3 h nachgerührt, bevor im Vakuum zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand (22.3 g) wird in Portionen zu je 2 g in je 8.5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit präparativer HPLC mit einem Wasser/Acetonitril Gradienten gereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, vom Acetonitril befreit und die enstandenen Kristalle abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die Essigsäureethylesterphasen werden vereinigt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit den Kristallen vereinigt und im Vakuum getrocknet. Man erhält 9.95 g (65% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

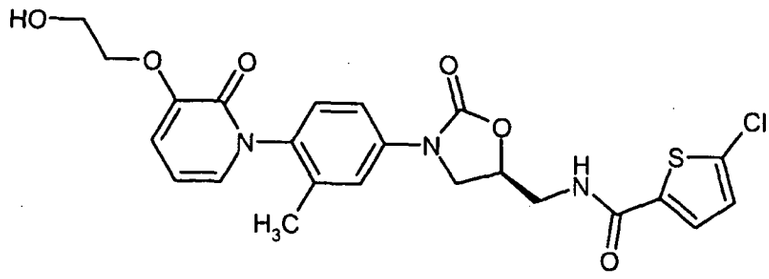
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.2 (br. s, 1H), 9.00 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.2 (t, 1H), 4.92-4.80 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 2.04 (s, 3H).

LC-MS (Methode 4) R_t = 2.09 min

MS (ESIpos): m/z = 460 $(M+H)^+$

Beispiel 45A

5-Chlor-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hydroxyethoxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophen-2-carboxamid



2.0 g (4.35 mmol) Beispiel 44A werden in 9 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst, mit 3.6 g (26.1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 30 min nachgerührt. Es wird mit weiteren 3 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid verdünnt, mit 3.1 g (13.05 mmol) (2-Bromethoxy)(tert.-butyl)dimethylsilan versetzt und 7 h auf 60°C erhitzt. Man lässt erkalten, filtriert und reinigt mit präparativer HPLC mit einem Wasser/Acetonitril Gradient. Die Produktfraktionen werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.17 g (53% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

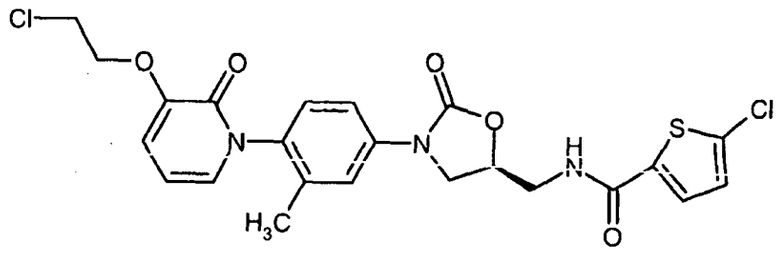
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.00 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.22 (t, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.0 (s, 3H).

LC-MS (Methode 5): R_t = 1.93 min

MS (ESIpos): m/z = 504 $(M+H)^+$

Beispiel 46A

5-Chlor-N-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-chlorethoxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



4.5 g (7.5 mmol) Beispiel 44A und 1.4 g (9.8 mmol) 2-Chlor-ethylbromid werden in 45 ml absolutem N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 3.1 g (22.6 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die Reaktion wird auf drei Reaktionsvials aufgeteilt und bei 80°C 40 Minuten in der Mikrowelle (300 W) gerührt. Zu den abgekühlten Reaktionvials werden in drei Portionen insgesamt 1.4 g

(9.8 mmol) 2-Chlor-ethylbromid gegeben und für weitere 60 Minuten bei 80°C in der Mikrowelle (300 W) gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und die separierte organische Phase mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid gewaschen. Über Natriumsulfat wird die Dichlormethan-Phase getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Danach chromatographiert man den Rückstand über Kieselgel 60 mit dem Laufmittel Dichlormethan/Acetonitril 10/1 und spült mit Dichlormethan/Methanol 10/1 nach. Die produkthaltigen Fraktionen werden bis zur Trockne eingeengt. Nach der Feinreinigung über präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch wird 1.4 g Produkt (35% d. Th.) erhalten.

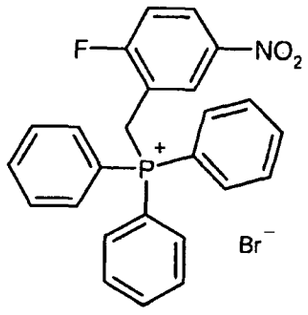
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.96 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 2.01 (s, 3H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.31 min, 2.36 min

MS (ESIpos): m/z = 522 $(M+H)^+$

Beispiel 47A

(2-Fluor-5-nitrobenzyl)(triphenyl)phosphonium-bromid

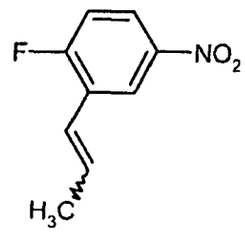


20 g (85.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 250 ml wasserfreiem Toluol gelöst und mit 22.4 g (85.5 mmol) Triphenylphosphin versetzt. Die Lösung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich ein Niederschlag abscheidet. Man lässt erkalten und filtriert den Niederschlag ab. Nach Waschen mit Diethylether wird im Vakuum getrocknet. Es werden 39 g (92% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.30-8.23 (m, 1H), 7.98-7.88 (m, 4H), 7.81-7.70 (m, 12H), 7.45 (t, 1H), 5.32 (d, 2H).

Beispiel 48A

1-Fluor-4-nitro-2-[prop-1-en-1-yl]benzol



Bei 10°C werden zu einer Lösung von 13.5 g (27.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A in 145 ml Dioxan 5.99 g (32.7 mmol) Natriumbis(trimethylsiliy)amid getropft. Es wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird eine Lösung von 2.40 g (54.5 mmol) Acetaldehyd in 5 ml Dioxan zugegeben und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit 400 ml Wasser versetzt, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und anschließender Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt mittels Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 40:1). Es werden 5.2 g (100% d. Th.) des gewünschten Produktes als E/Z-Isomeren-Gemisch erhalten.

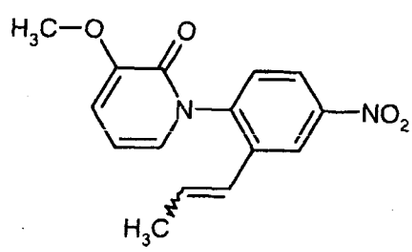
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.47-8.05 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 1H), 6.70-6.05 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 3H).

GC-MS (Methode 10): R_t = 2.64 und 2.70 min

MS (ESIpos): m/z = 181 $(M+H^+)^+$

Beispiel 49A

3-Methoxy-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-yl]phenyl}pyridin-2(1H)-on



14.0 g (111.9 mmol) 3-Methoxypyridin-2(1H)-on werden in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 15.4 g (134.3 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt und die Suspension wird 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Reaktionsmischung werden 20.2 g (111.9 mmol) Beispiel 48A gegeben. Es wird auf 80°C erwärmt und 12 Stunden bei der Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wird mit 150 ml 1N Salzsäure unter leichter Kühlung auf pH 3 eingestellt, mit 800 ml Wasser verdünnt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird die Dichlormethan-Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem Rückstand werden nach dem Umkristallisieren mit tert-Butylmethylether 17.9 g Produkt (45% d. Th.) erhalten.

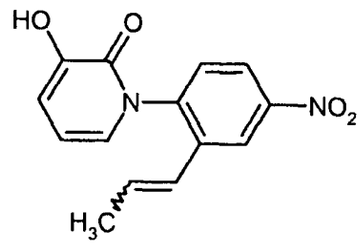
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.50 (d, 0.75H), 8.17 (dd, 0.25H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.17 (d, 0.25H), 7.57 (d, 0.75H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (dd, 0.75H) 6.91 (d, 0.25H), 6.59 (m, 0.75H), 6.35-6.23 (m, 1H), 6.09-5.85 (m, 1.25H), 3.78 (s, 2.25H), 3.75 (s, 0.75H), 1.81 (dd, 2.25H), 1.73 (dd, 0.75H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 2.75 min, 2.79 min

MS (ESIpos): m/z = 273 $(M+H)^+$

Beispiel 50A

3-Hydroxy-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-yl]phenyl}pyridin-2(1H)-on



17.8 g (50.6 mmol) Beispiel 49A werden in 300 ml Dichlormethan gelöst. Der eisgekühlten Lösung werden 31.7 g (126.5 mmol) Bortribromid, gelöst in 100 ml Dichlormethan, tropfenweise zugegeben und es wird 1.5 Stunden bei 0°C nachgerührt. Zur rührenden Reaktion wird Eis gegeben. Dann wird mit Wasser verdünnt und anschließend mehrmals mit Dichlormethan/ Methanol 10/1 und Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Aus dem Rückstand werden nach dem Umkristallisieren mit tert.-Butylmethylether/ Dichlormethan (10/1) 9.4 g Produkt (67% d. Th.) erhalten.

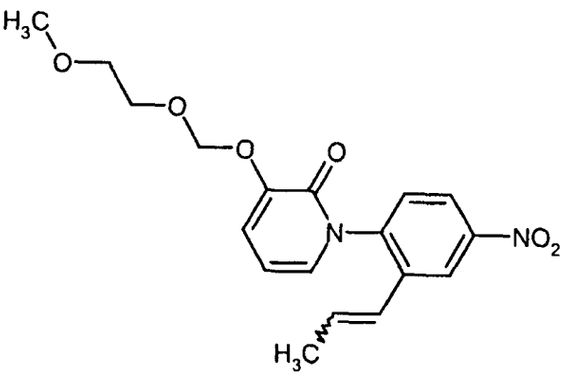
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.43 (br. s, 1H), 8.50 (d, 0.75H), 8.27 (dd, 0.25H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.19 (d, 0.25H), 7.59 (d, 0.75H), 6.99 (dd, 1H), 6.85 (d, 0.75H) 6.81 (d, 0.25H), 6.58 (m, 0.75H), 6.31-6.19 (m, 1H), 6.11-5.85 (m, 1.25H), 1.81 (dd, 2.25H), 1.73 (dd, 0.75H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.78 min

MS (ESIpos): m/z = 287 $(M+H)^+$

Beispiel 51A

3-[(2-Methoxyethoxy)methoxy]-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-yl]phenyl}pyridin-2(1H)-on



15.0 g (48.9 mmol) Beispiel 50A werden in 700 ml Dichlormethan gelöst und mit 16.4 g (107 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en versetzt. Zur wassergekühlten Mischung wird eine Lösung aus 100 ml Dichlormethan und 10.4 g (83.2 mmol) 1-(Chlormethoxy)-2-methoxyethan getropft und es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung direkt auf Kieselgel 60 aufgegeben und mit einem Laufmittelgradienten aus Cyclohexan und Essigsäureethylester (2/1 → 1/2) chromatographiert. 9.6 g (43% d. Th.) Produkt werden erhalten.

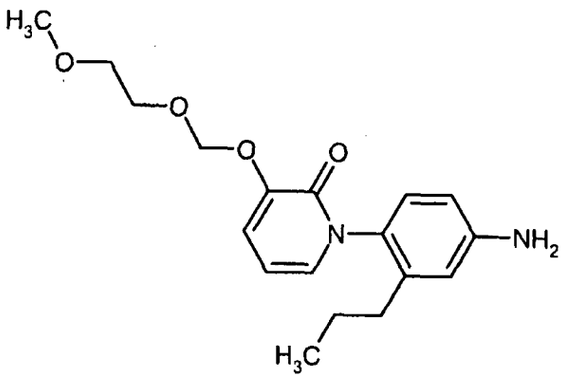
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.50 (d, 0.5H), 8.27 (dd, 0.5H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.19 (d, 0.5H), 7.59 (d, 0.5H), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.58 (m, 0.5H) 6.85-6.25 (m, 1H), 6.60-5.85 (m, 1.5H), 5.28 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.80 (dd, 1.5H), 1.72 (dd, 1.5H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.09 min

MS (ESIpos): m/z = 361 $(M+H)^+$

Beispiel 52A

1-(4-Amino-2-propylphenyl)-3-[(2-methoxyethoxy)methoxy]pyridin-2(1H)-on



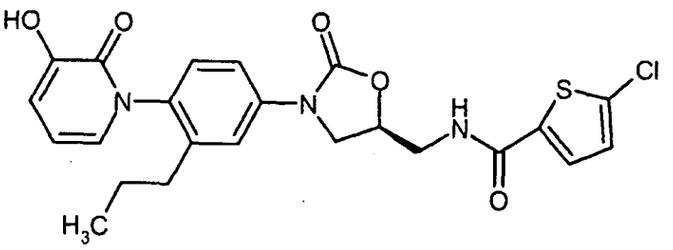
2.9 g (7.0 mmol) Beispiel 51A werden in einer Mischung aus 56 ml Essigsäureethylester und 35 ml Ethanol gelöst und nacheinander mit 2.2 g (35.0 mmol) Ammoniumformiat und einer katalytischen Menge 10%ige Palladium auf Kohle versetzt. Die Reaktion wird 2 Stunden bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Suspension über Kieselgel 60 filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus 56 ml Essigsäureethylester und 35 ml Ethanol gelöst und mit 2.2 g (35.0 mmol) Ammoniumformiat sowie einer katalytischen Menge 10%ige Palladium auf Kohle versetzt. Bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden und einer Temperatur von 80°C wird das Edukt vollständig reduziert. Nochmals wird die abgekühlte Suspension über Kieselgel 60 filtriert, mit Ethanol eluiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Es werden 3.0 g Rohprodukt erhalten.

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.73 min, 1.81 min

MS (ESIpos): m/z = 333 $(M+H)^+$

Beispiel 53A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-hydroxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-propylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



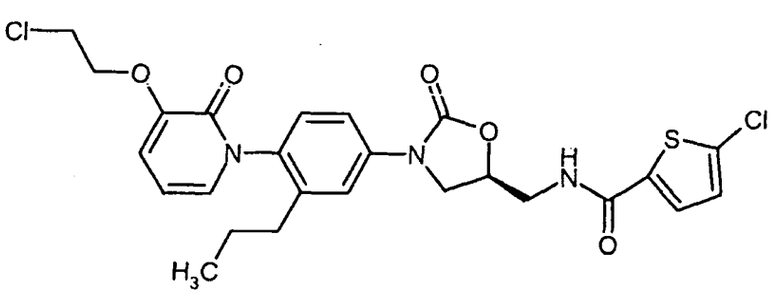
3.0 g (9.0 mmol) Beispiel 52A werden in 125 ml Acetonitril gelöst. Die eisgekühlte Lösung wird mit 2.6 g (9.9 mmol) Beispiel 1A versetzt, 10 Minuten gerührt und anschließend werden portionsweise 3.0 g (13.5 mmol) Magnesiumperchlorat zugegeben. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht und versetzt dann mit 4.4 g (27.1 mmol) 1,1-Carbodiimidazol und 0.1 g (0.9 mmol) 4-Dimethylaminopyridin. Nach 4 Stunden bei 60°C wird die Suspension filtriert, der Filterrückstand mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen, mit 50 ml 1N Salzsäure extrahiert, die wässrige Säurephase mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird die Essigsäureethylester-Phase über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Nach der Feinreinigung über präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch werden 1.1 g (19% d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 11): R_t = 3.26 min

MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

Beispiel 54A

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-chlorethoxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-propylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



241 mg (0.50 mmol) Beispiel 53A und 270 mg (1.4 mmol) 1-Chlor-2-iodethan werden in 9 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 131 mg (0.90 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Die

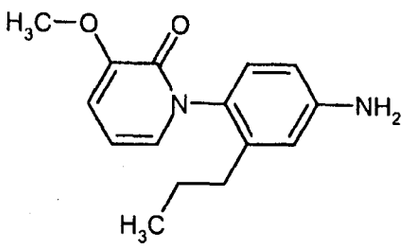
Reaktion wird 4 Stunden bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Suspension Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wird nacheinander mit 1N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumchlorid getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Vakuum werden 30 mg (12% d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.36 min

MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$

Beispiel 55A

1-(4-Amino-2-propylphenyl)-3-methoxypyridin-2(1H)-on



27.0 g (87.7 mmol) Beispiel 49A werden in 702 ml Essigsäureethylester und 441 ml Ethanol gelöst, mit 16.6 g (263 mmol) Ammoniumformiat und 0.093 g (0.09 mmol)Palladium/Kohle (10%ig) versetzt und 16 h bei 80°C gerührt. Aufgrund unvollständiger Umsetzung werden 5.5 g (87 mmol) Ammoniumformiat und 0.03 g (0.03 mmol) Palladium/Kohle (10%ig) zugegeben. Nach weiteren 16 h Rühren bei 80°C werden erneut diese Mengen zugegeben und es wird 16 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und über eine Kieselgelfritte gegeben. Es wird mit Ethanol nachgewaschen, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand über Kieselgel 60 mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Methanol (100/1 → 30/1) chromatographiert. 17.3 g Produkt werden erhalten, die jedoch noch Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum für das doppelbindungshaltige Zwischenprodukt enthalten. Das verunreinigte Material wird daher in 360 ml Essigsäureethylester und 226 ml Ethanol gelöst, mit 12.8 g (202 mmol) Ammoniumformiat und 0.072 g (0.07 mmol) Palladium/Kohle (10%ig) versetzt und 36 h bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird über eine Kieselgelfritte filtriert, mit Ethanol nachgewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 mit einem Gradienten aus Dichlormethan und Methanol (100/1 → 10/1) chromatographiert. 8.35g Produkt (47% d. Th.) werden erhalten.

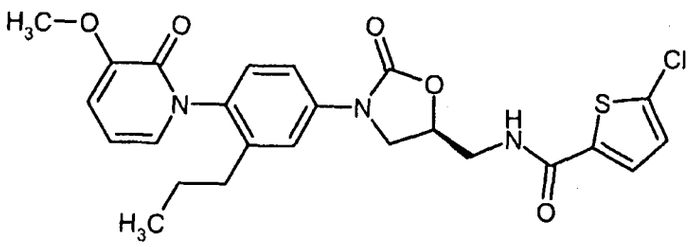
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 6.97 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 5.22 (s, 2H) 3.71 (s, 3H), 2.12 (t, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.53 min

MS (ESIpos): m/z = 259 $(M+H)^+$.

Beispiel 56A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-propylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



1.00 g (3.87 mmol) Beispiel 55A werden in 23.5 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 926 mg (4.26 mmol) Beispiel 1A und 1.30 g (5.81 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Es wird 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1.57 g (9.68 mmol) Carbonyldiimidazol und 47 mg (0.38 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und es wird 4 h bei 60°C und dann 18 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit 300 ml Wasser und 150 ml Essigsäureethylester verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt. Es werden 1.81 g (92% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

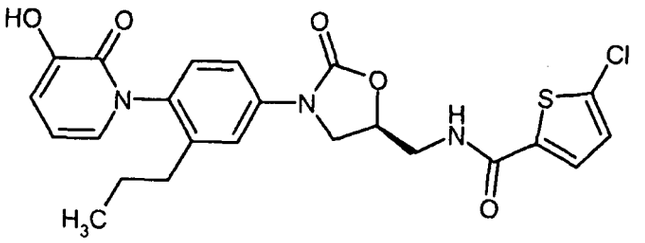
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (dd, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.19 min

MS (ESI pos, m/z) = 502 $(M+H)^+$

Beispiel 57A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-hydroxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3-propylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



1.79 g (3.56 mmol) Beispiel 56A werden in 104 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 28.5 ml (28.5 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur -65°C nicht überschreitet. Es wird 2 h bei -78°C und dann 1 h bei RT gerührt, ehe vorsichtig auf 200 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben wird. Nach Phasentrennung wird die Wasserphase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält 1.75 g (97% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

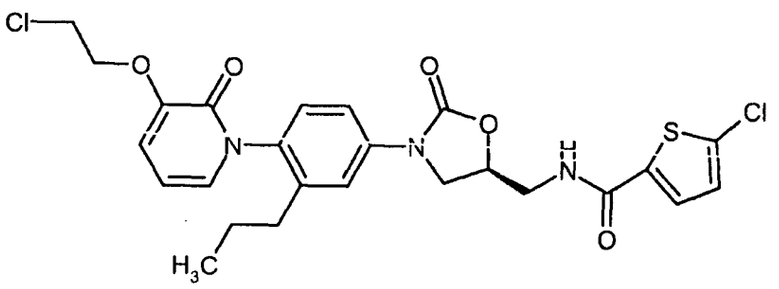
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.21 (s, 1H), 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.19 (dd, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.62 (dd, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.21 min

MS (DCI): m/z = 488 $(M+H)^+$

Beispiel 58A

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-chlorethoxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-propylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



1.70 g (3.48 mmol) Beispiel 57A und 2.49 g (17.4 mmol) 1-Brom-2-chlorethan werden in 55 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gelöst. Die Lösung wird mit 2.27 g (6.96 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 2 Stunden bei 60°C gerührt. Dann werden 500 ml Wasser, 100 ml gesättigte wässrige

Natriumchlorid-Lösung und 200 ml tert-Butylmethylether und 200 ml Essigsäureethylester hinzugefügt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 40:1) gereinigt. Es werden 1.78 g (85% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

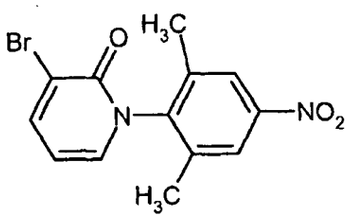
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.61 (dd, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.44 min

MS (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$

Beispiel 59A

3-Brom-1-(2,6-dimethyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



2.81 g (16.1 mmol) 3-Brompyridin-2(1*H*)-on (O. S. Tee, M. Pavent, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4142-4146.) werden in 100 ml DMF gelöst. Man kühlt auf 0°C und versetzt mit 2.71 g (24.2 mmol) Kalium-tert.-butylat. Das Eisbad wird entfernt und es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. 3.00 g (17.7 mmol) 1-Fluor-2,5-dimethyl-4-nitrobenzol werden hinzugegeben und es wird 18 h bei 80°C und 36 h bei 100°C und 18 h bei 120°C gerührt. Dann gibt man auf Wasser und extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäure-ethylester 4:1) gereinigt. Man erhält 2.04 g (38% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.19 (s, 2H), 8.14 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.43 (t, 1H), 2.11 (s, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.13 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 323 $(M+H)^+$.

Alternative Synthese:

150 g (750 mmol) 3-Brompyridin-2(1*H*)-on (O. S. Tee, M. Pavent, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4142-4146.) und 207 g (1.50 mol) Kaliumcarbonat werden in 2.9 l Dimethylsulfoxid gelöst und auf 120°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 317 g (750 mmol) 1-Fluor-2,5-dimethyl-4-nitrobenzol in 700 ml Dimethylsulfoxid innerhalb von 60 min zugetropft und es wird 3.5 h bei 120°C gerührt. Nach Erkalten wird die Reaktionslösung in ein Wasser/Salzsäure-Gemisch eingerührt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit Wasser gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan, dann Essigsäureethylester/ Dichlormethan 1:20) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint, die Lösungsmittel werden entfernt und der Rückstand in Diethylether verrührt. Man erhält 112 g (46% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

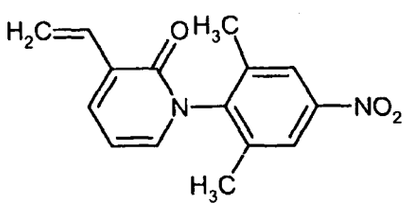
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.19 (s, 2H), 8.14 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.43 (t, 1H), 2.11 (s, 6H).

HPLC (Methode 13): R_t = 1.59 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 323 $(M+H)^+$.

Beispiel 60A

1-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl)-3-vinylpyridin-2(1H)-on



2.00 g (6.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59A werden in 31 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2.36 g (7.42 mmol) Tributylvinyl-zinn und 143 mg (0.124 mmol) Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium versetzt und es wird 5 h bei 100°C gerührt. Man lässt erkalten und filtriert über Kieselgur. Es wird dreimal mit Essigsäureethylester nachgewaschen und die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) gereinigt. Es werden 846 mg (51% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.17 (s, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 2.10 (s, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.25 min

MS (ESIpos): m/z = 271 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

132 g (408 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59A (Alternativsynthese) werden in 1.27 l wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 136 g (428 mmol) Tributylvinyl-zinn und 9.44 g (8.17 mmol) Tetrakis(triphenyl-phosphin)palladium versetzt und es wird 4 h bei 100°C gerührt. Man lässt erkalten und filtriert über Kieselgur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäure-ethylester 9:1, dann 8:2, dann 7:3) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint, die Lösungsmittel werden entfernt und der Rückstand in Petrolether/Diethylether (10:1) verrührt. Es werden 83 g (75% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

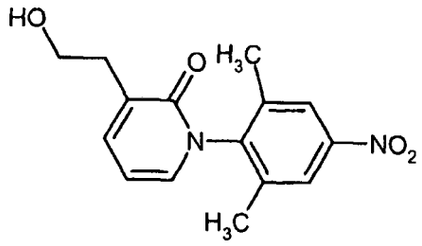
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.17 (s, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 2.10 (s, 6H).

HPLC (Methode 13): R_t = 1.70 min

MS (ESIpos): m/z = 271 $(M+H)^+$

Beispiel 61A

1-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl)-3-(2-hydroxyethyl)pyridin-2(1H)-on



800 mg (2.96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60A werden unter Eiskühlung mit einer Lösung von 902 mg (7.40 mmol) 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in 14.8 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt, dann auf 0°C gekühlt und mit einer wässrigen Lösung von 591 mg (14.8 mmol) Natriumhydroxid innerhalb von 15 min versetzt wird. Es werden 2.60 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung so zugegeben, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird 30 min bei 0°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit einer Lösung aus 8.73 g (32.6 mol) Natriumhydrogensulfit in 12 ml Wasser gegeben. Es wird mit 50 ml Essigsäureethylester verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2) gereinigt. Es werden 765 mg (89% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.15 (s, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.62 (dd, 2H), 2.08 (s, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.59 min

MS (ESIpos): m/z = 289 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

70.7 g (262 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60A (Alternativsynthese) werden unter Eiskühlung so mit 1.15 l (575 mmol) einer 0.5 molaren Lösung von 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in Tetrahydrofuran versetzt, dass die Innentemperatur zwischen 10-15°C beträgt. Dann wird auf RT erwärmt und es wird 1.5 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird gekühlt und bei 0°C-5°C mit 653 ml (1.31 mol) einer 2-molaren wässrigen Lösung von Natriumhydroxid versetzt. Es wird kurz nachgerührt und dann werden 296 g (2.51 mol) einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung so zugegeben, dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt und 25°C nicht unterschreitet. Nach beendeter Zugabe wird 30 min nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase erneut mit

Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer wäßrigen Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2, dann Essigsäureethylester) gereinigt. Es werden 66.5 g (88% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

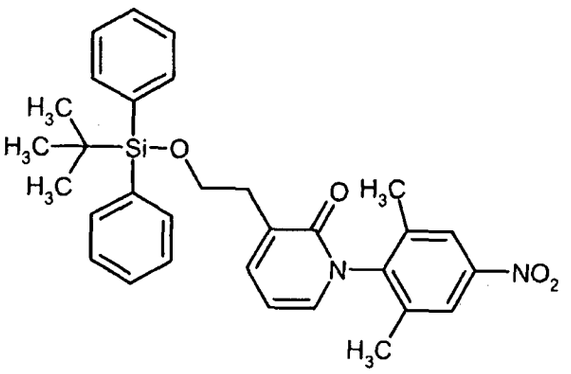
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 8.07 (s, 2H), 7.43 (dd, 1H), 6.98 (ddd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 3.88 (ddd, 2H), 3.55 (dd, 1H), 2.89 (dd, 2H), 2.19 (s, 6H).

HPLC (Methode 14): R_t = 0.83 min

MS (ESIpos): m/z = 289 $(M+H)^+$

Beispiel 62A

3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-1-(2,6-dimethyl-4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



760 mg (2.64 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61A und 0.55 ml (3.9 mmol) Triethylamin werden in 7 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst. 16 mg (0.13 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 1.09 g (3.95 mmol) tert-Butyl(chlor)diphenylsilan werde hinzugefügt und es wird 2 h bei RT gerührt. Dann wird in Wasser gegeben und nach Phasentrennung wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1) gereinigt. Es werden 971 mg (58% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

HPLC (Methode 2): R_t = 5.97 min

MS (ESIpos): m/z = 527 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

100 g (346 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61A (Alternativsynthese) und 30.7 g (450 mmol) Imidazol werden in 1 l wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst. Eine Lösung von 117 g (416 mmol) tert-Butyl(chlor)diphenylsilan in 150 ml N,N-Dimethylformamid wird hinzugetropft und es wird 3 h bei RT gerührt. Dann wird mit Wasser und Essigsäureethylester versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Petrolether/Diethylether (10:1) verrührt. Nach Filtration wird mit Petrolether gewaschen und anschließend an der Luft getrocknet. Es werden 150 g (82% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

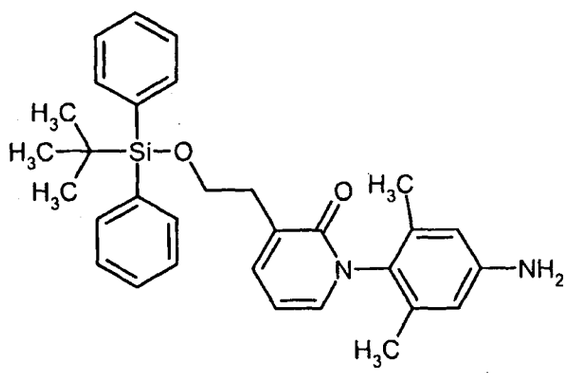
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 8.04 (s, 2H), 7.68-7.62 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 7H), 6.92 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 3.95 (dd, 2H), 2.86 (dd, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).

HPLC (Methode 13): R_t = 2.98 min

MS (ESIpos): m/z = 527 $(M+H)^+$

Beispiel 63A

1-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-(2-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)pyridin-2(1H)-on



970 mg (1.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 62A werden in 20 ml THF gelöst. Dann werden 200 mg Palladium auf Kohle hinzugefügt und es wird bei RT in einer Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck hydriert. Anschließend wird über Kieselgur filtriert, dreimal mit THF nachgewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt (1.00 g) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 2): R_t = 4.99 min

MS (ESIpos): m/z = 497 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

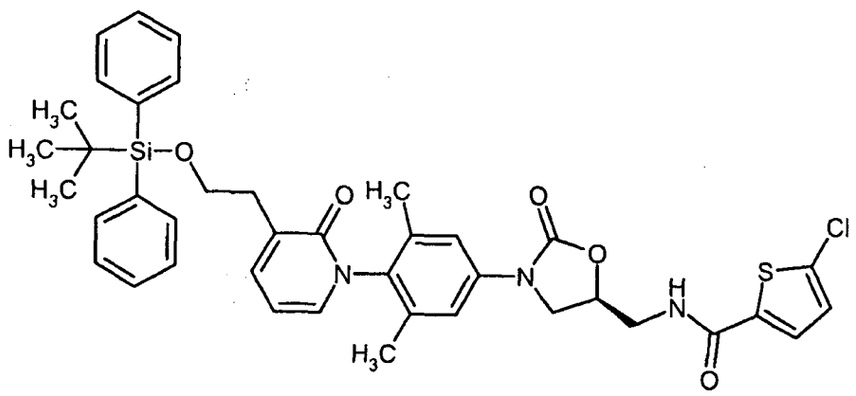
143 g (271 mmol) der Verbindung aus Beispiel 62A (Alternativsynthese) werden in 1.43 l Tetrahydrofuran gelöst und mit Argon durchspült. Es werden 17 g Palladium auf Kohle (50%ig wasserfeucht) hinzugefügt und dann wird bei RT in einer Wasserstoffatmosphäre unter normalem Druck hydriert. Anschließend wird über Kieselgur filtriert, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Reaktionsprodukt (134 g) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 6): R_t = 3.11 min

MS (ESIpos): m/z = 497 $(M+H)^+$

Beispiel 64A

N-[((5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carboxamid



800 mg (1.61 mmol) der Verbindung aus Beispiel 63A werden in 15 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 385 g (1.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A sowie 539 mg (2.41 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Es wird 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit 652 mg (4.03 mmol) 1,1-Carbonyldiimidazol und 19 mg (0.16 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt und 18 h am Rückfluss erhitzt. Man lässt erkalten und gibt in 100 ml Wasser und 100 ml Essigsäureethylester. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird durch

Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:2) gereinigt. Es werden 664 mg (55% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.48-7.31 (m, 9H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.32 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.62 (t, 2H), 2.76 (dd, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.92 min

MS (ESIpos): m/z = 740 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

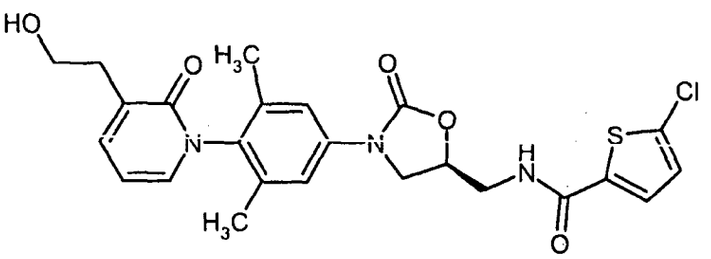
102 g (171 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68A werden in 1.45 l Dichlormethan gelöst und mit 44.7 ml (257 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Eine Lösung von 37.1 g (205 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid in wenig Dichlormethan wird langsam zugetropft und es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 6): R_t = 3.33 min

MS (ESIpos): m/z = 740 $(M+H)^+$

Beispiel 65A

5-Chlor-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]thiophen-2-carboxamid



660 mg (0.891 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64A werden in 20 ml THF gelöst und mit 512 mg (1.96 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 1 h wird im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol

10:1; 1% Triethylamin) gereinigt. Es werden 396 mg (85% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.98 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.29 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.95 (s, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.92 min

MS (ESIpos): m/z = 502 $(M+H)^+$

Alternative Synthese:

157 g (174 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64A (Alternativsynthese) werden in 1.44 l Dichlormethan gelöst. Bei 15-20°C werden 453 ml (5.32 mol) konzentrierte Salzsäure zugetropft und es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird verworfen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan gewaschen. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Dichlormethan versetzt und es wird mit 1:1 verdünnter Natronlauge unter Kühlung pH = 10 eingestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in Aceton verrührt, auf 10°C abgekühlt, bei dieser Temperatur abfiltriert und mit kaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknen werden 75 g (85% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

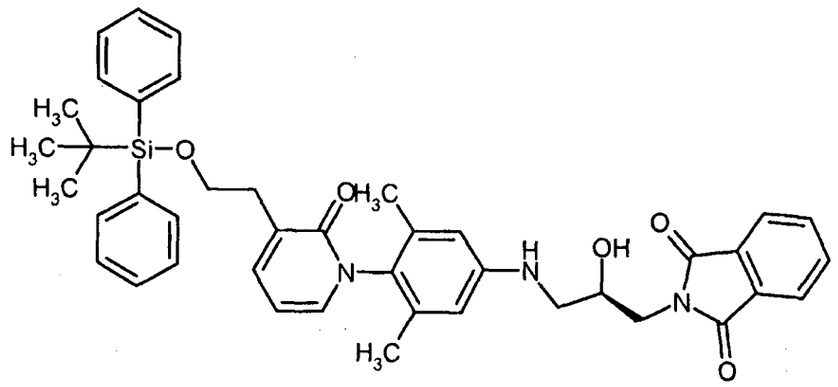
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.98 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.29 (t, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 1.95 (s, 6H).

HPLC (Methode 6): R_t = 1.93 min

MS (ESIpos): m/z = 502 $(M+H)^+$

Beispiel 66A

2-[(2R)-3-({4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



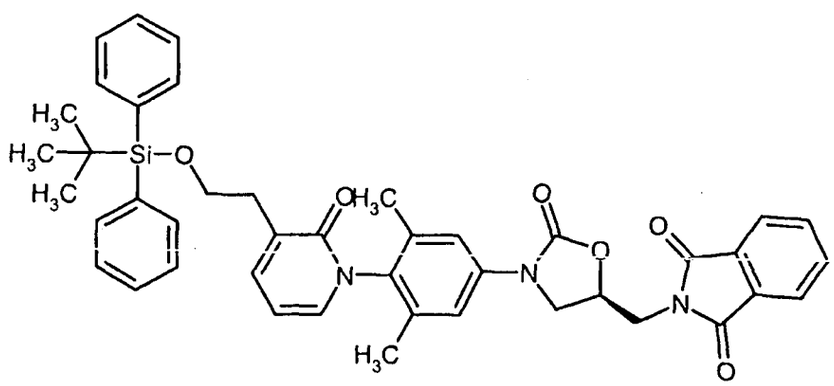
65 g (131 mmol) der Verbindung aus Beispiel 63A (Alternativsynthese) werden in 1.3 l Acetonitril gelöst und mit 27.9 g (137 mmol) (S)-Epoxyphthalimid sowie 43.8 g (196 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Es wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden Wasser und Dichlormethan hinzugefügt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 14): R_t = 1.73 min

MS (ESIpos): m/z = 701 $(M+H)^+$

Beispiel 67A

2-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion



190 g (204 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A werden in 1.01 l Toluol gelöst. Dann werden 66.0 g (407 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol dazugegeben und es wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und Dichlormethan versetzt.

Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol verrührt, der verbleibende Feststoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhält 130 g (87% d. Th.) des gewünschten Produktes.

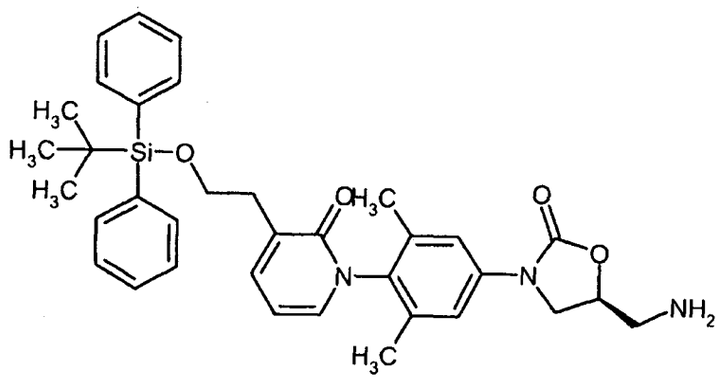
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 7.99-7.82 (m, 4H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.48-7.28 (m, 10H), 6.32 (t, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.95 (s, 9H).

HPLC (Methode 14): R_t = 1.74 min

MS (ESIpos): m/z = 726 $(M+H)^+$

Beispiel 68A

1-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,6-dimethylphenyl}-3-(2-{[tert-butyl-(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)pyridin-2(1H)-on



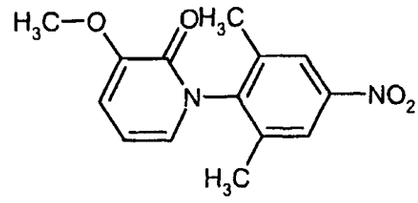
130 g (179 mmol) der Verbindung aus Beispiel 67A werden in 650 ml Ethanol gelöst, mit 193 ml (2.68 mol) 40%-iger wäßriger Methanamin-Lösung versetzt und es wird eine Stunde auf 50-55°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (117 g, 89% d. Th.) wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

HPLC (Methode 6): R_t = 2.05 min

MS (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$

Beispiel 69A

1-(2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl)-3-methoxypyridin-2(1H)-on



336 mg (2.69 mmol) 3-Methoxypyridinon in 10 ml DMF werden bei 0°C mit 452 mg (4.03 mmol) Kalium-tert.-butylat versetzt und es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. 500 mg (2.96 mmol) 1-Fluor-2,5-dimethyl-4-nitrobenzol werden zugefügt und es wird bei 80°C gerührt. Nach 22 h wird auf 120°C erhitzt und weitere 20 h gerührt. Dann wird abgekühlt und in 100 ml Wasser und 15 ml gesättigte wässrige Natriumchlorid-Lösung gegeben. Es wird dreimal mit je 300 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt. Man erhält 383 mg (52% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

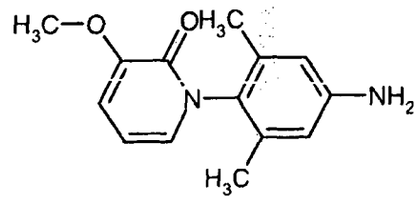
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.16 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).

HPLC (Methode 1): R_t = 2.84 min.

MS (DCI, *m/z*): 275 $(M+H)^+$.

Beispiel 70A

1-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-methoxypyridin-2(1H)-on



2.05 g (7.47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A werden in 70 ml Essigsäureethylester und 70 ml Ethanol gelöst, mit 2.35 g (37.4 mmol) Ammoniumformiat und 0.39 g (0.37 mmol) Palladium/Kohle (10%ig) versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die

Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und über eine Kieselgelfritte gegeben. Es wird mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Das Reaktionsprodukt (1.65 g) wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

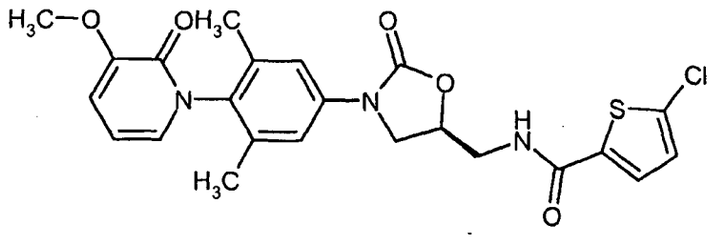
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 6.93-6.83 (m, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.19 (dd, 1H), 5.12 (br.s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.78 (s, 6H).

LC-MS (Methode 1): R_t = 2.90 min.

MS (DCI, *m/z*): 245 $(M+H)^+$.

Beispiel 71A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-methoxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3,5-dimethylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



Eine Lösung von 555 mg (2.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A in 28 ml Acetonitril wird mit 544 mg (2.50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Der Suspension werden 761 mg (3.41 mmol) Magnesiumperchlorat zugefügt, wonach man 5.5 h bei RT rühren lässt. Dann werden 736 mg (4.54 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 28 mg (0.23 mmol) DMAP hinzugesetzt und es wird auf 60°C erhitzt. Nach 18 h wird erneut mit 28 mg (0.23 mmol) DMAP versetzt. Nach 2 h bei 70°C wird abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Die Wasserphase wird dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 20:1) gereinigt. Nach Entfernen der Lösungsmittel erhält man 840 mg (69% d. Th.) des gewünschten Produktes.

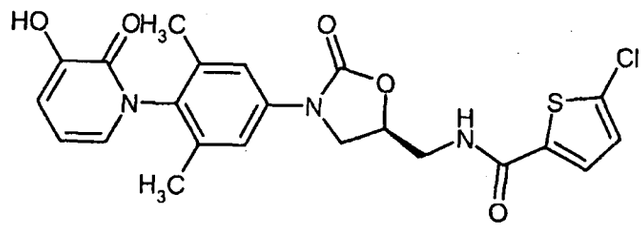
^{1}H-NMR 300 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.98 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.28 (dd, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (dd, 2H), 1.95 (s, 6H).

HPLC (Methode 14): R_t = 1.02 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 488 $(M+H)^+$.

Beispiel 72A

5-Chlor-N-({(5S)-3-[4-(3-hydroxy-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-3,5-dimethylphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carboxamid



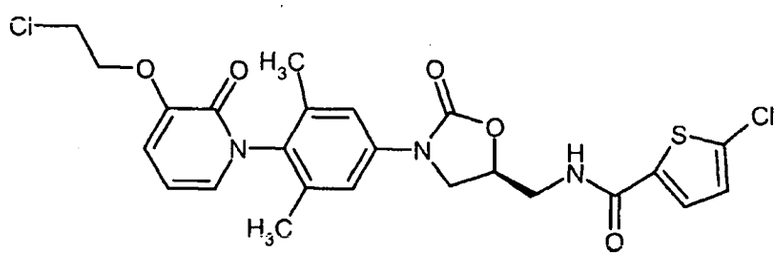
830 mg (1.70 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71A werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3.40 ml (3.40 mmol) einer 1 normalen Bortribromid-Lösung in Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur -65°C nicht überschreitet. Es wird 2 h bei -78°C, dann 2.5 h bei RT gerührt und 15 h bei -20°C belassen. Die Lösung wird bei Raumtemperatur vorsichtig auf gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Nach Phasentrennung wird die Wasserphase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man erhält 907 mg (69% d. Th., LC-MS Reinheit 61%) der gewünschten Verbindung.

LC-MS (Methode 6): R_t = 2.09 min.

MS (ESIpos, *m/z*) = 474 $(M+H)^+$

Beispiel 73A

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-chlorethoxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



900 mg (1.89 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A und 1.36 g (9.49 mmol) 1-Brom-2-chlorethan werden in 30 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon gelöst. Die Lösung wird mit 1.55 g (4.75 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt und 15 Stunden bei 60°C gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt und nach Phasentrennung wird die wässrige Phase dreimal mit tert-Butylmethylether und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1N Natronlauge und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Cylcohexan/Essigsäureethylester 1:5) gereinigt. Es werden 464 mg (45% d. Th., LC-MS Reinheit 74%) des gewünschten Produktes erhalten.

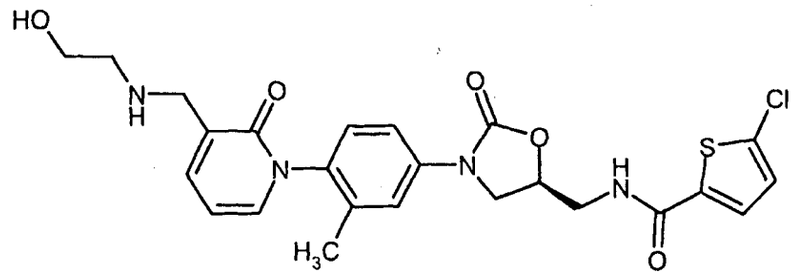
HPLC (Methode 6): R_t = 2.26 min

MS (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{[(2-hydroxyethyl)amino]methyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



Zu einer Lösung von 56 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A in 1 ml DMF werden bei -10°C 38 mg (0.63 mmol) Aminoethanol gegeben. Nach 30 min bei -10°C wird auf Wasser gegeben und anschließend dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und anschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Es wird mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Acetonitril/Wasser Gemisches gereinigt. Es werden 14.5 mg (26% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

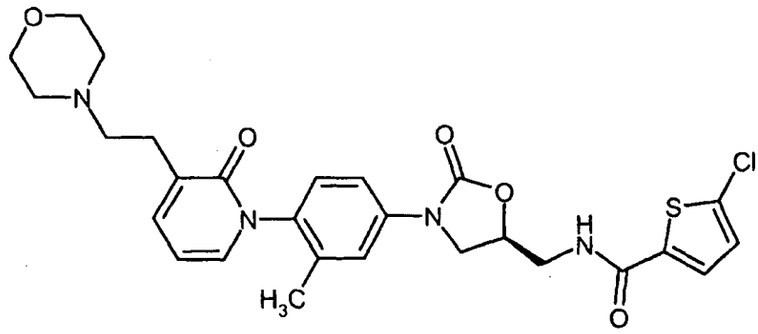
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 8.28-8.15 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.71-3.45 (m, 6H), 2.68 (dd, 2H), 2.02 (s, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 3.71 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 517/519 (^{35}Cl/^{37}Cl) $(M+H)^+$.

Beispiel 2

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{3-methyl-4-[3-(2-morpholin-4-ylethyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



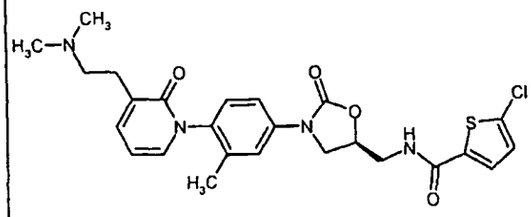
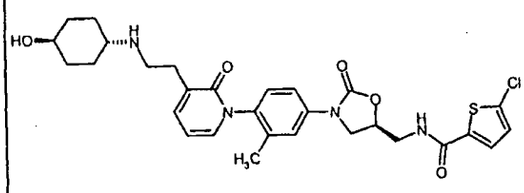
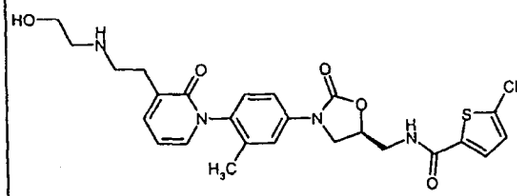
100 mg (0.21 mmol) Beispiel 18A werden in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. 66 mg (0.62 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 69 mg (0.25 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden bei dieser Temperatur zugegeben und es wird weitere 10 min nachgerührt. Dann werden 179 mg (2.05 mmol) Morpholin zugegeben, nach 5 min die Kühlung entfernt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und Wasser gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Man erhält 104 mg (91% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.3-2.7 (m, 8H), 2.0 (s, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.30 min

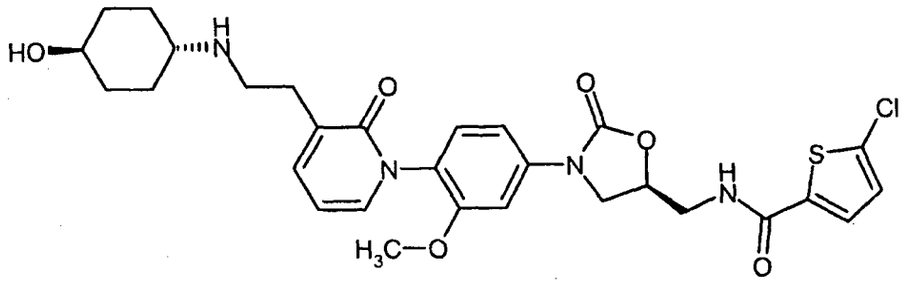
MS (ESIpos): m/z = 556 $(M+H^+)^+$

Analog zu Beispiel 2 werden die Beispiele der folgenden Tabelle unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt.

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
3		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.42 min MS (ESIpos): m/z = 515 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.0 (s, 3H).
4		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.44 min MS (ESIpos): m/z = 585 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.3-7.55 (m, 4H), 7.2 (m, 2H), 6.3 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.9 (t, 2H), 2.7 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.2 (m, 4H).
5		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.80 min MS (ESIpos): m/z = 531 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.3 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.0 (s, 3H).

Beispiel 6

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methoxyphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



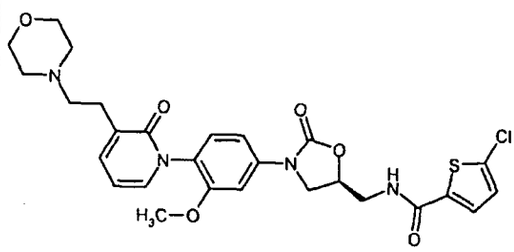
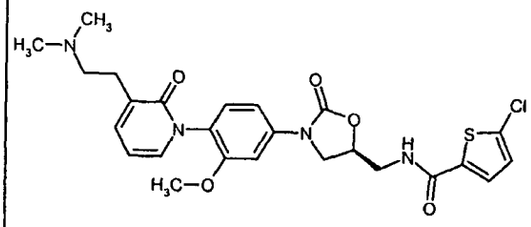
19 g (38 mmol) Beispiel 25A werden in 1000 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es werden 12.3 g (115 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 16 g (57 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei dieser Temperatur zugegeben. Es wird 1.5 h bei -78°C nachgerührt bevor 44 g (383 mmol) trans-4-Amino-cyclohexanol gelöst in 250 ml Dichlormethan und 50 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben werden. Die Kühlung wird entfernt, es wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Methanol gelöst und mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und Wasser gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Man erhält 15.2 g (73% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 7.72-7.52 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.20 (t, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.87-3.66 (m, 6H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.33-1.05 (m, 4H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.40 min

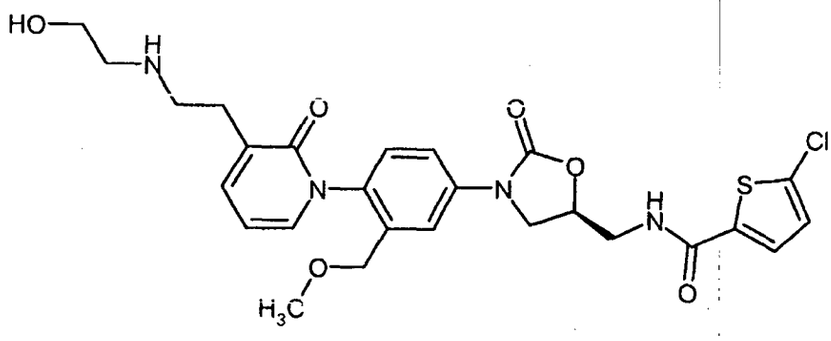
MS (ESIpos): m/z = 602 $(M+H^+)^+$

Analog zu Beispiel 6 werden die Beispiele der folgenden Tabelle unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt.

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
7		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.41 min MS (ESIpos): m/z = 573 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.5 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 2.4 (m, 2H).
8		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.40 min MS (ESIpos): m/z = 531 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H), 2.1 (s, 6H).

Beispiel 9

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxymethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



14 g (27 mmol) Beispiel 34A werden in 660 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf - 78°C abgekühlt. Es werden 8.7 g (81 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 13 g (46 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei dieser Temperatur zugegeben. Nach 10 min bei -78°C wird mit 8.2 g (135 mmol) 2-Aminoethanol versetzt, nach weiteren 5 min die Kühlung entfernt und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und Wasser gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Man erhält 11.1 g (73% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

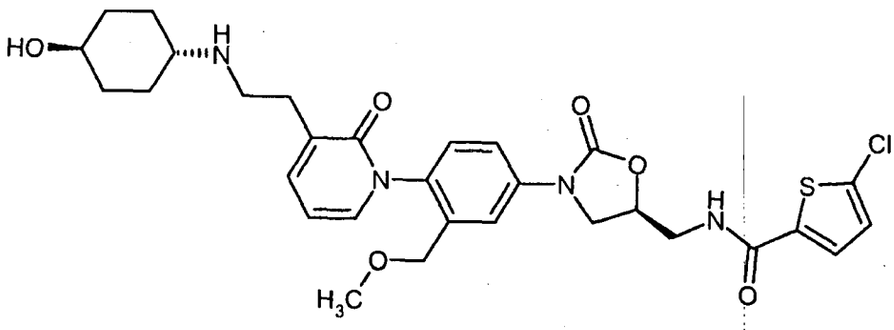
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.98 (t, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.27-4.08 (m, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.45 (dt, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.61-2.43 (m, 4H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.34 min

MS (ESIpos): m/z = 561 $(M+H^+)^+$

Beispiel 10

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-(methoxymethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



900 mg (1.7 mmol) Beispiel 34A werden in 42 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. 560 mg (5.2 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 833 mg (2.9 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid werden zugegeben und es wird 1.5 h bei -78°C gerührt. 1 g (8.7 mmol) trans-4-Aminocyclohexanol werden zugefügt, nach 5 min die Kühlung entfernt und dann 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und Dichlormethan, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen und mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines

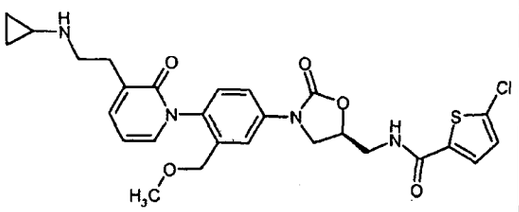
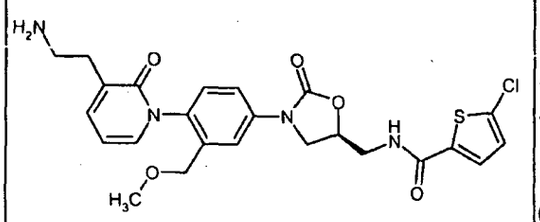
Gradienten aus Acetonitril und Wasser gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Man erhält 655 mg (61% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

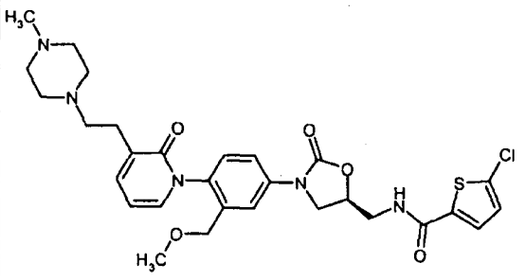
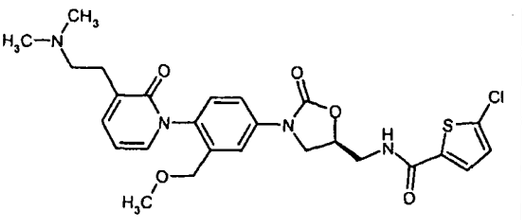
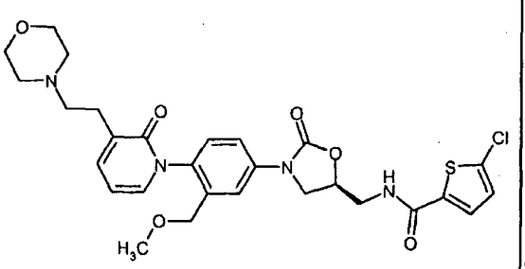
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8.98 (t, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.27-4.07 (m, 3H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.19-1.06 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H).

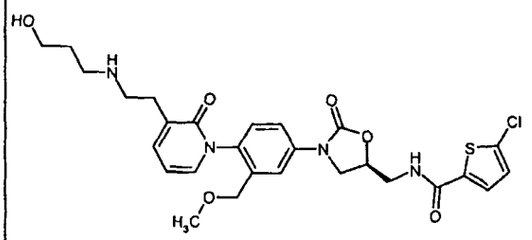
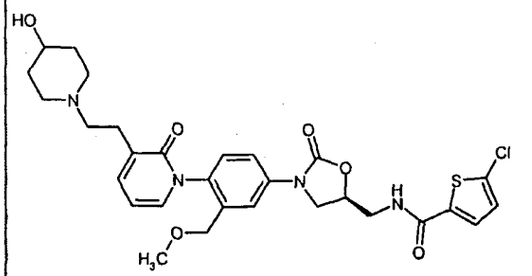
LC-MS (Methode 6): R_t = 1.68 min

MS (ESIpos): m/z = 615 $(M+H^+)^+$

Analog zu Beispiel 10 werden die Beispiele der folgenden Tabelle unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt:

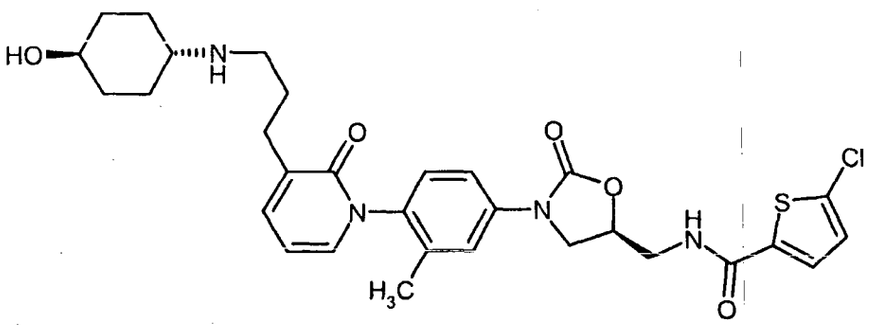
Beispiel	Struktur	Charakterisierung
11		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.94 min MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.2 (m, 2H).
12		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.86 min MS (ESIpos): m/z = 517 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.55 (m, 2H).

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
13		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.69 min MS (ESIpos): m/z = 600 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.2-2.8 (m, 12H), 2.15 (s, 3H).
14		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.91 min MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.15 (s, 6H).
15		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.87 min MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.2 (s, 3H), 2.3-2.8 (m, 8H).

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
16		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.89 min MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 2.4-2.6 (m, 6H), 1.5 (m, 2H).
17		LC-MS (Methode 11): R_t = 1.89 min MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H^+)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9.0 (t, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.25 (t, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.1 (d, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.3-2.6 (m, 4H), 2.0 (t, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.3 (m, 2H).

Beispiel 18

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{3-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]propyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



92.4 mg (0.18 mmol) Beispiel 38A werden in 4.5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt und mit 67 mg (0.55 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 78 mg (0.28 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid veresetzt. Nach 1 h bei -78°C wird mit 106 mg (0.920 mmol) trans-4-Aminocyclohexanol versetzt, die Kühlung entfernt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2.5 ml Methanol wird 5 min gerührt und dann das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und 0.2-%-iger Trifluormethansulfonsäure in Wasser gereinigt. Man erhält 7.5 mg (7% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

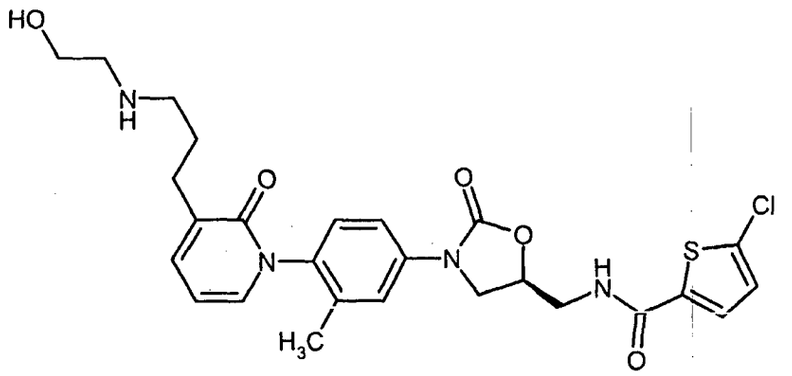
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.99 (t, 1H), 8.37-8.21 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.00-3.48 (m, 4H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 4H), 1.37-1.15 (m, 6H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.45 min

MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$

Beispiel 19

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]propyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



92.4 mg (0.18 mmol) Beispiel 38A werden in 4.5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt und mit 67 mg (0.55 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 78 mg (0.28 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 1 h bei -78°C wird mit 112 mg (1.84 mmol) Aminoethanol versetzt, die Kühlung entfernt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2.5 ml Methanol wird 5 min gerührt und dann das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der

Rückstand wird mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und 0.2-%-iger Trifluormethansulfonsäure in Wasser gereinigt. Man erhält 14 mg (14% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

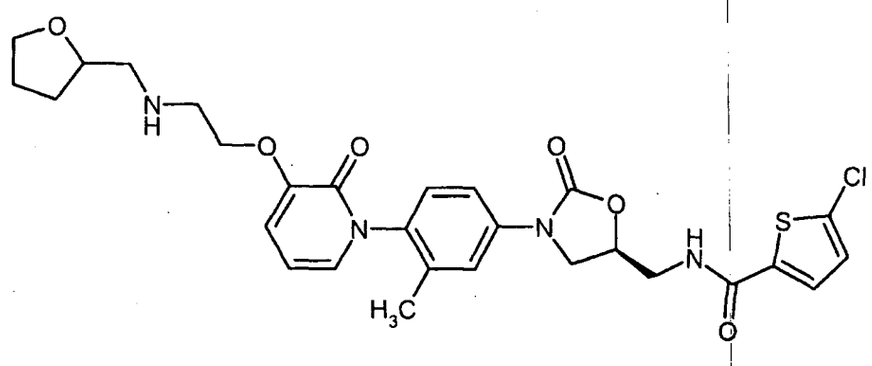
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.99 (t, 1H), 8.51-8.37 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.95-3.50 (m, 7H), 3.05-2.89 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H).

LC-MS (Methode 6): R_t = 1.45 min

MS (ESIpos): m/z = 546 $(M+H)^+$

Beispiel 20

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{3-methyl-4-[2-oxo-3-{2-[(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)amino]ethoxy}pyridin-1(2H)-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



80.0 mg (153 µmol) Beispiel 46A, 23 mg (153 µmol) Natriumiodid und 105 µl (77.4 mg, 766 µmol) 1-(Tetrahydrofuran-2-yl)methanamin werden in 2 ml absolutem 1,2-Dimethoxyethan 8 Stunden bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die eingeengte Reaktionslösung über die präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch feingereinigt. Es werden 60 mg (67% d. Th.) Produkt erhalten.

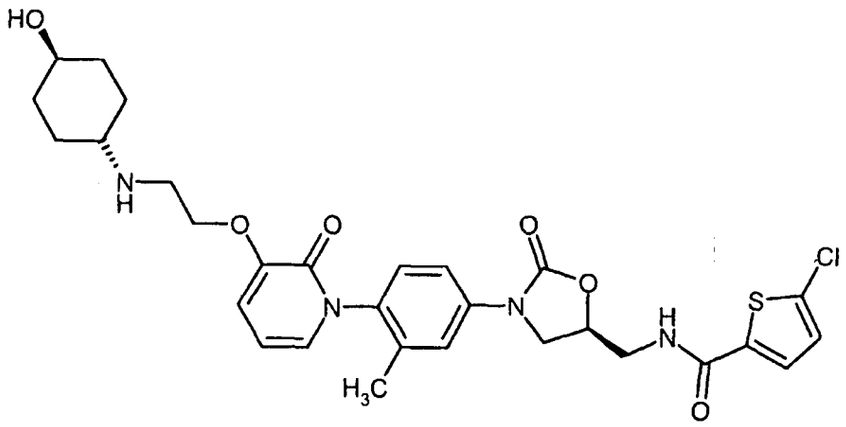
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (d, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.57-1.96 (m, 1H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.45 min

MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$

Beispiel 21

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-methylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-thiophen-2-carboxamid



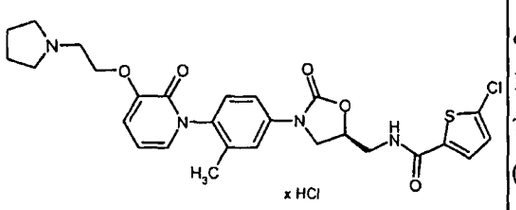
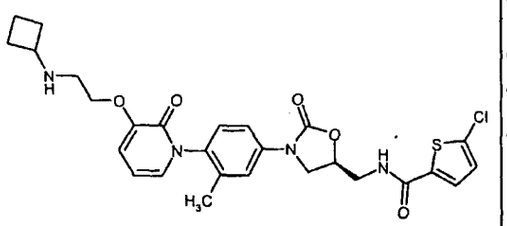
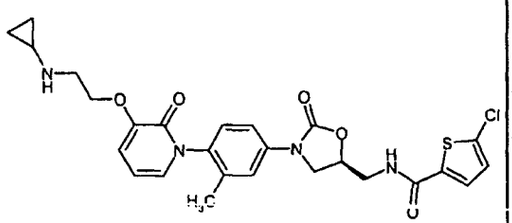
70.0 mg (134 µmol) Beispiel 46A, 20.0 mg (134 µmol) Natriumiodid und 77.2 mg (670 µmol) trans-4-Aminocyclohexanol werden in 1.75 ml absolutem 1,2-Dimethoxyethan 8 Stunden bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die eingeengte Reaktionslösung über die präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch feingereinigt. Es werden 57 mg (69% d. Th.) Produkt erhalten.

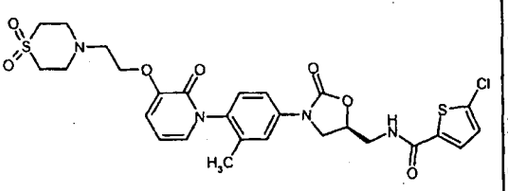
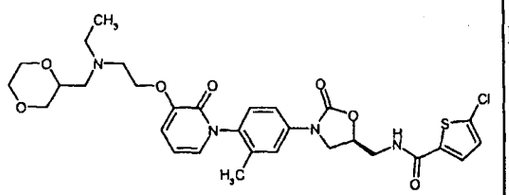
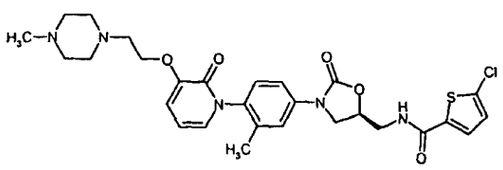
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/*ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.22 (t, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.99-3.82 (m, 3H), 3.62 (t, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.80 (t, 4H), 1.53 (bs, 1H), 1.19-0.93 (m, 4H).

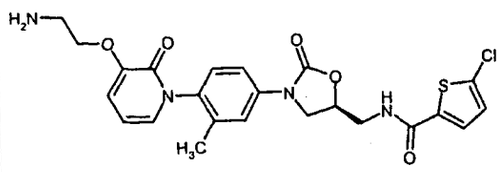
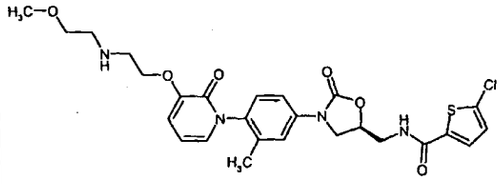
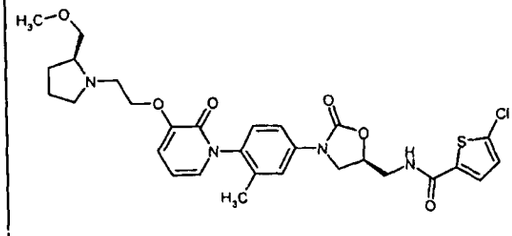
LC-MS (Methode 3): R_t = 1.41 min

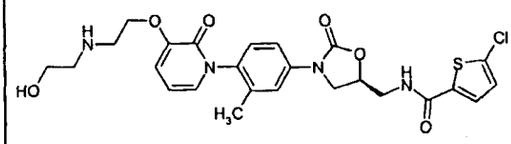
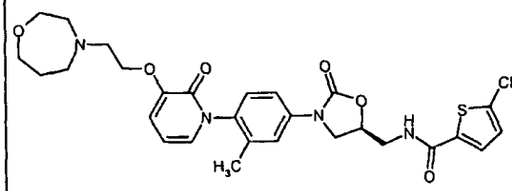
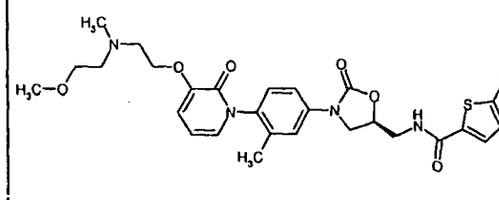
MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$.

Analog zu Beispiel 21 werden die Beispiele der folgenden Tabelle unter Verwendung des entsprechenden Amins hergestellt.

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
22		LC-MS (Methode 3): R_t = 1.56 min, MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δppm*): 10.67 (breit s, 1H), 9.06 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.28 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.22 (t, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 2.08-1.93 (m, 5H, darin 2.01 (s, 3H)), 1.92-1.80 (m, 2H).
23		LC-MS (Methode 11): R_t = 2.13 min, MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72-1.48 (m, 4H).
24		LC-MS (Methode 11): R_t = 2.03 min, MS (ESIpos): m/z = 543 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 0.38 (m, 2H), 0.22 (m, 2H).

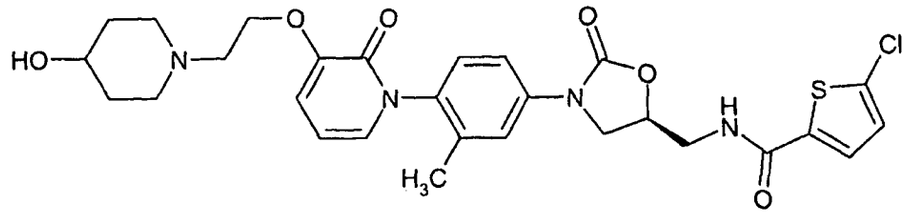
Beispiel	Struktur	Charakterisierung
25		LC-MS (Methode 11): R_t = 2.03 min, MS (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (breit s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.12-2.98 (m, 8H), 2.93 (t, 2H), 2.01 (s, 3H).
26		LC-MS (Methode 11): R_t = 2.03 min, MS (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.96 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.70 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78-3.50 (m, 7H), 3.41 (td, 1H), 3.18 (t, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.65-2.45 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).
27		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.41 min, MS (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.22 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
28		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.43 min, MS (ESIpos): m/z = 503 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.61 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.02 (s, 3H).
29		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.44 min, MS (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.96 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.22 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.02 (s, 3H).
30		LC-MS (Methode 11): R_t = 2.14 min, MS (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.96 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.07-3.83 (m, 3H), 3.61 (t, 2H), 3.38-3.13 (m, 5H: darin 3.26 (s, 3H)), 3.09 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.38-1.75 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 1H).

Beispiel	Struktur	Charakterisierung
31		LC-MS (Methode 3): R_t = 1.40 min, MS (ESIpos): m/z = 547 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.02 (s, 3H).
32		LC-MS (Methode 3): R_t = 1.33 min, MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 6H), 2.89 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).
33		LC-MS (Methode 6): R_t = 1.46 min, MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8.96 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62 (t, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

Beispiel 34

5-Chlor-N-{[(5S)-3-(4-{3-[2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy]-2-oxopyridin-1(2H)-yl}-3-methylphenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



88.0 mg (175 µmol) Beispiel 45A werden in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 42 µl (69.7 mg, 244 µmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 56 mg (524 µmol) 2,6-Dimethylpyridin versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C werden nochmals 15 µl (24.7 mg, 88 µmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft und eine weitere halbe Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Reaktion wird abschließend mit 180 mg (1.74 mmol) 4-Hydroxypiperidin bei -78°C versetzt, 5 Minuten nachgerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand zweimal über präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch gereinigt. Es werden 30.0 mg (29% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

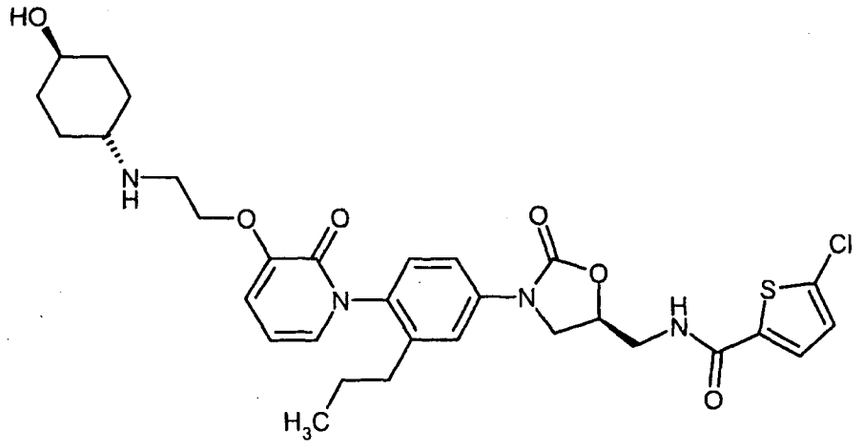
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/*ppm*): 8.96 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.21(t, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.62 (t, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).

LC-MS (Methode 3): R_t = 1.38 min

MS (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$

Beispiel 35

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-propylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



30 mg (54 µmol) Beispiel 58A, 8.2 mg (54 µmol) Natriumiodid und 31.4 mg (272 µmol) trans-4-Aminohexanol werden in 750 µl 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt. Die Reaktion wird 8 Stunden bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt und über die präparative RP-HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch feingereinigt. Das Produkt wird mit 15.0 mg (41% d. Th.) erhalten.

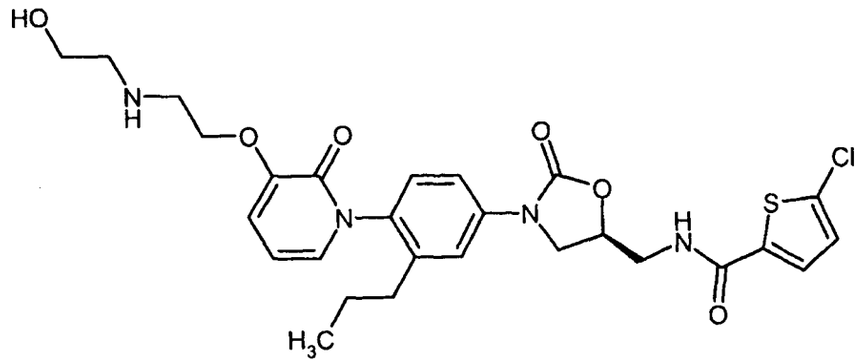
^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d_4, δ/ppm): 7.61 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.42 (t, 1H), 4.27 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.38-1.11 (m, 5H), 0.83 (t, 3H).

LC-MS (Methode 8): R_t = 2.06 min

MS (ESIpos): m/z = 629 $(M+H)^+$

Beispiel 36

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-propylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



500 mg (0.908 mmol) Beispiel 58A, 142 mg (0.954 mmol) Natriumiodid und 277 mg (4.54 mmol) 2-Aminoethanol werden in 8 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und 4 Stunden bei 90°C gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wird in 100 ml Dichlormethan und Wasser aufgenommen und 1 h bei RT gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 5:1; Zusatz von 0.1 Vol% Ethyldimethylamin) gereinigt. Es werden 241 mg (46% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

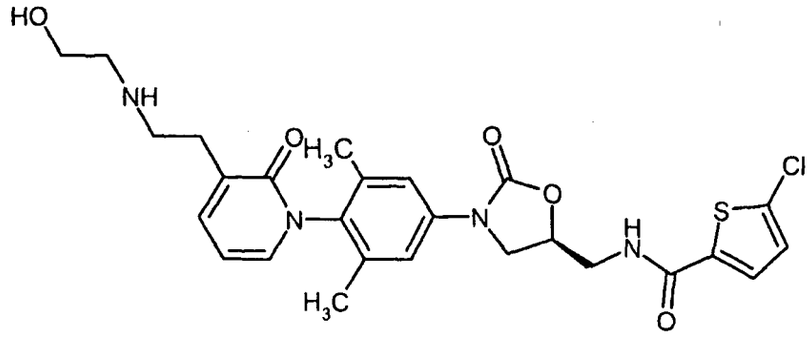
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.01 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.10-3.85 (m, 3H), 3.62 (dd, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

HPLC (Methode 2): R_t = 4.00 min

MS (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$

Beispiel 37

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



100 mg (0.20 mmol) Beispiel 65A werden in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 64 mg (0.59 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 84 mg (0.29 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 121 mg (1.99 mmol) 2-Aminoethanol zugefügt, die Kühlung nach 5 min entfernt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und 0.3%-iger Ameisensäure in Wasser gereinigt. Man erhält 27 mg (25% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

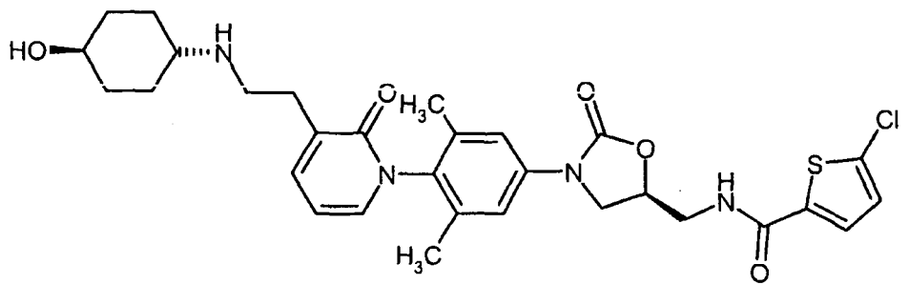
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.01 (t, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.96 (s, 6H).

LC-MS (Methode 12): R_t = 1.22 min

MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$

Beispiel 38

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethyl}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



100 mg (0.20 mmol) Beispiel 65A werden in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 64 mg (0.59 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 84 mg (0.29 mmol)

Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 114 mg (0.97 mmol) trans-4-Aminohexanol zugefügt, die Kühlung nach 5 min entfernt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zweimal mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines Gradienten aus Acetonitril und 0.3%-iger Ameisensäure in Wasser gereinigt. Man erhält 15 mg (13% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.00 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.52 (dd, 1H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.74-2.60 (m, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 3H). Das Spektrum enthält Signale von Ameisensäure und/oder dem Formiat der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 12): R_t = 1.24 min

MS (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$

Alternative Synthese 1:

600 mg (1.19 mmol) Beispiel 65A werden in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 384 mg (3.58 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 573 mg (2.03 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 1 h bei -78°C werden 688 mg (5.97 mmol) trans-4-Aminohexanol zugefügt, die Kühlung nach 5 min entfernt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC unter Verwendung eines 1:1 Gemisches von Acetonitril / 0.1%-igem Diisopropylethlyamin in Wasser gereinigt. Man erhält 263 mg (36% d. Th.) der gewünschten Verbindung.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.72 (dd, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.20-0.89 (m, 4H).

LC-MS (Methode 14): R_t = 0.83 min

MS (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$

Alternative Synthese 2:

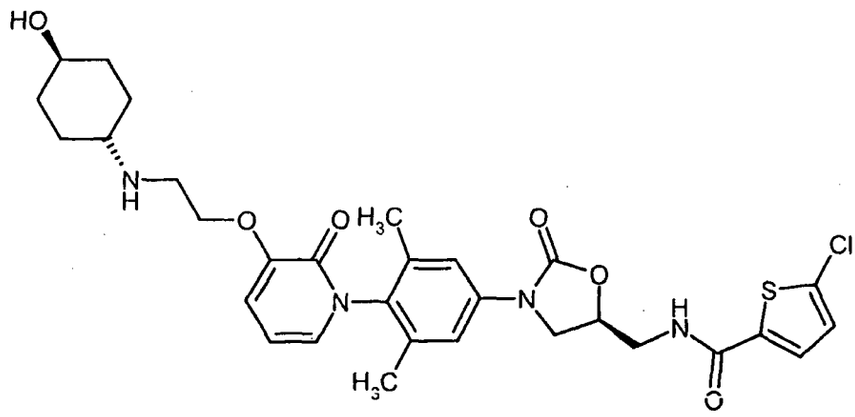
39 g (77 mmol) Beispiel 65A (Alternativsynthese) werden in 1.17 l wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf unter -60°C abgekühlt. Es wird erst mit 24.9 g (233 mmol) 2,6-Dimethylpyridin versetzt und anschließend werden 22.3 ml (132 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid

zugetropft. Nach 15 min bei -70°C werden eine Lösung von 46.1 g (388 mmol) trans-4-Aminohexanol in 360 ml Dichlormethan und 360 ml Isopropanol unter -50°C schnell hinzugefügt. Es wird für 15 min im Trockeneisbad nachgerührt und dann das Kühlbad entfernt. Nach 3 h wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/25%ige Ammoniklösung 9:1:0.2) gereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint, vom Lösungsmittel befreit und nochmals durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/25%ige Ammoniklösung 9:1:0.2) nachgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereint und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Um von noch enthaltenem Methanol zu befreien, wird zweimal mit je 130 ml Wasser versetzt, dann bei 50°C im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 34.1 g (73% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.72 (dd, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.20-0.89 (m, 4H).

Beispiel 39

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



211 mg (0.393 mmol) Beispiel 73A, 62 mg (0.41 mmol) Natriumiodid und 226 mg (1.97 mmol) trans-4-Aminohexanol werden in 3.5 ml 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt. Die Reaktion wird 15 Stunden bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt, dann in einem Dichlormethan/Wasser-Gemisch aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung

gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 10:1, Zusatz von 1% Ethyldimethylamin) vorgereinigt. Anschließende Aufreinigung mittels präparativer HPLC mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch liefert 104 mg (43% d. Th.) des gewünschten Produktes.

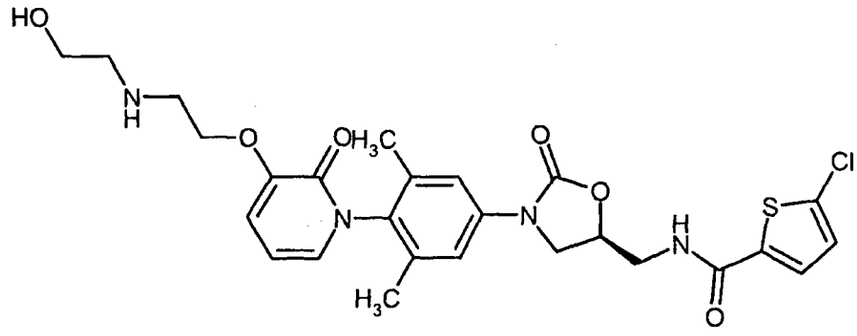
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 8.99 (t, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.34 (t, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.92-3.65 (m, 1H), 3.61 (dd, 4H), 3.40-3.31 (m, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.41-130 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 2H).

HPLC (Methode 2): R_t = 3.84 min

MS (ESIpos): m/z = 615 $(M+H)^+$

Beispiel 40

5-Chlor-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethoxy}-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3,5-dimethylphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carboxamid



255 mg (0.475 mmol) Beispiel 73A, 74 mg (0.50 mmol) Natriumiodid und 145 mg (2.38 mmol) 2-Aminoethanol werden in 4.2 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und 15 Stunden bei 90°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vollständig eingeengt, der Rückstand in 100 ml eines Dichlormethan/Wasser-Gemisches aufgenommen und 10 min bei RT gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 10:1 -> 5:1, Zusatz von 1% Ethyldimethylamin) gereinigt. Es werden 168 mg (58% d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): δ = 9.07 (t, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.31 (dd, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.92-3.86 (dd, 1H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 2H), 1.96 (s, 6H).

HPLC (Methode 2): R_t = 3.80 min

MS (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

a) Testbeschreibungen *(in vitro)*

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung in Puffer

Zur Bestimmung der Faktor Xa-Hemmung der oben aufgeführten Substanzen wird ein biochemisches Testsystem aufgebaut, in dem die Umsetzung eines Faktor Xa-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Faktor Xa benutzt wird. Dabei spaltet Faktor Xa aus dem peptischen Substrat Aminomethylcoumarin ab, das fluoreszent gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Zu testende Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst und 30 min mit humanem Faktor Xa (1.3 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l Natriumchlorid, 5 mmol/l Calciumchlorid, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], ph 7.4) bei 22°C inkubiert. Anschließend wird das Substrat (5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von der Firma Bachem) hinzugefügt. Nach einer Inkubation von 30 min wird die Probe bei einer Wellenlänge von 360 nm angeregt und die Emission bei 460 nm gemessen. Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC_{50}-Werte berechnet.

a.2) Messung der Thrombin-Hemmung in Puffer

Zur Bestimmung der Thrombin-Hemmung der oben aufgeführten Substanzen wird ein biochemisches Testsystem aufgebaut, in dem die Umsetzung eines Thrombin-Substrates zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität von humanem Thrombin benutzt wird. Dabei spaltet Thrombin aus dem peptischen Substrat Aminomethylcoumarin ab, das fluoreszent gemessen wird. Die Bestimmungen werden in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Zu testende Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst und 15 min mit humanem Thrombin (0.06 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l Natriumchlorid, 0.1% BSA [bovines Serum-albumin], ph 7.4) bei 22°C inkubiert. Anschließend wird das Substrat (5 µmol/l Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC von der Firma Bachem) hinzugefügt. Nach einer Inkubation von 30 min wird die

Probe bei einer Wellenlänge von 360 nm angeregt und die Emission bei 460 nm gemessen. Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC_{50}-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich Thrombin- und Faktor Xa-Hemmung werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Faktor XIIa, Faktor XIa, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Faktor XIIa (10 nmol/l von Kordia), Faktor XIa (0.4 nmol/l von Kordia), Trypsin (83 mU/ml von Sigma) und Plasmin (0.1 µg/ml von Kordia) werden diese Enzyme gelöst (50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l Natriumchlorid, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], 5 mmol/l Calciumchlorid, pH 7.4) und für 15 min mit Prüfsubstanz in verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid sowie mit Dimethylsulfoxid ohne Prüfsubstanz inkubiert. Anschließend wird die enzymatische Reaktion durch Zugabe der entsprechenden Substrate gestartet (5 µmol/l H-Pro-Phe-Arg-AMC von Bachem für Faktor XIIa, 5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Trypsin, 5 µmol/l Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC von Bachem für Faktor XIa, 50 µmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC von Bachem für Plasmin). Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 22°C wird die Fluoreszenz gemessen (Anregung: 360 nm, Emission: 460 nm). Die gemessenen Emissionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz (ausschließlich Dimethylsulfoxid anstatt Prüfsubstanz in Dimethylsulfoxid) verglichen und aus den Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen IC_{50}-Werte berechnet.

a.4) Bestimmung der Faktor Xa-inhibitorischen Wirkung der potentiellen Inhibitoren in Plasmaproben

Zur Bestimmung der Hemmung von Faktor Xa in Plasmaproben wird der im Plasma vorhandene Faktor X durch eine Protease aus dem Gift der Klapperschlange aktiviert. Anschließend wird die Faktor Xa-Aktivität bzw. deren Hemmung durch potentielle Inhibitoren mittels Zugabe eines chromogenen Substrats gemessen.

Die zu testenden Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst und mit einer wässrigen Refludan-Lösung (10 µg/ml) verdünnt. In klaren 96-Loch-Flachbodenplatten werden 30 µl Citratplasma (Octapharma) mit 10 µl der Substanzverdünnung gemischt. Dann werden entweder 20 µl einer Lösung eines Klapperschlangengifts (Russel viper venom (RVV); RVV Reagenz: Pentapharm 121-06, Endkonzentration 0.6 mU) in einem wässrigen

Calciumchlorid-Lösung-Puffer (Endkonzentration Calciumchlorid 0.05 *M*) oder 20 µl der wässrigen Calciumchlorid-Lösung (Endkonzentration Calciumchlorid 0.05 *M*) ohne RVV Reagenz (als Referenz für eine unstimmulierte Probe) hinzugegeben. Nach Zugabe von 20 µl ChromozymXSubstrat (Endkonzentration 1.6 mmol/l, Bachem L-1565, verdünnt in Wasser) wird im SpectraFluor Reader mit einem Messfilter von 405 nm über 20 Minuten jede Minute gemessen. Die Ermittlung des IC_{50}-Wertes erfolgt, wenn ca. 70% des Maximalsignals erreicht ist (ca. 12 min).

Repräsentative Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
6	31
9	11
10	15
13	17
16	18
21	11
36	29
37	29
38	34

a.5) Bestimmung der Thrombin-inhibitorischen Wirkung der potentiellen Inhibitoren in Plasmaproben

Die zu testenden Substanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid gelöst und mit Wasser verdünnt. In weissen 96-Loch-Flachbodenplatten werden 20 µl Substanzverdünnung mit 20 µl Ecarin-Lösung (Ecarin Reagenz, Firma Sigma E-0504, Endkonzentration 20 mU pro Ansatz) in Ca-Puffer (200 mM Hepes + 560 mM Natriumchlorid + 10 mM Calciumchlorid + 0.4% PEG) bzw. mit 20 µl Ca-Puffer (als unstimulierte Kontrolle) gemischt. Desweiteren werden 20 µl fluorogenes Thrombinsubstrat (Firma Bachem I-1120, Endkonzentration 50 µmol/l) und 20 µl Citratplasma (Firma Octapharma) zugegeben und gut homogenisiert. Die Platte wird im SpectraFluorplus Reader mit einem Excitationsfilter 360 nm und

Emissionsfilter 465 nm über 20 Minuten jede Minute gemessen. Die Ermittlung des IC_{50}-Wertes erfolgt, wenn ca. 70% des Maximalsignals erreicht ist (ca. 12 min).

Repräsentative Wirkdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2

Beispiel Nr.	IC_{50} [nM]
6	143
9	10
10	24
13	16
16	10
21	34
36	36
37	15
38	30

a.6) Thrombin Generation Assay (Thrombogramm)

Die Wirkung der Prüfsubstanzen auf das Thrombogramm (Thrombin Generation Assay nach Hemker) wird in vitro in Humanplasma (Octaplas® von der Firma Octapharma) bestimmt. Im Thrombin Generation Assay nach Hemker wird die Aktivität von Thrombin in gerinnendem Plasma durch die Messung der fluoreszenten Spaltprodukte des Substrats I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem) bestimmt. Um die Gerinnungsreaktion zu starten werden Reagenzien der Firma Thrombinoscope verwendet (PPP Reagenz: 30 pM recombinant tissue factor, 24 µM phospholipids in HEPES). Die Reaktion wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel durchgeführt. Außerdem wird ein Thrombin-Kalibrator der Firma Thrombinoscope verwendet, dessen amidolytische Aktivität zur Berechnung der Thrombinaktivität in einer Plasmaprobe benötigt wird.

Die Testdurchführung erfolgt nach Herstellerangaben (Thrombionsocpe BV): 4 µl der Prüfsubstanz oder des Lösungsmittels, 76 µl Plasma und 20 µl PPP-Reagenz oder Thrombin Calibrator werden 5 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 20 µl 2.5 mM Thrombinsubstrat in

20 mM Hepes, 60 mg/ml BSA, 102 mM Calciumchlorid wird die Thrombin-Generierung über 120 min alle 20 s gemessen. Die Messung wird mit einem Fluorometer (Fluoroskan Ascent) der Firma Thermo Electron durchgeführt, der mit einem 390/460 nM Filterpaar und einem Dispenser ausgestattet ist. Durch die Verwendung der „thrombinoscope software" wird das Thrombogramm berechnet und graphisch dargestellt. Die folgenden Parameter werden berechnet: lag time, time to Peak, Peak, ETP (endogenous thrombin potential) und start tail.

a.7) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird in vitro in Human-, Kaninchen- und Rattenplasma bestimmt. Dazu wird Blut unter Verwendung einer 0.11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wird unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 15 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert. Der Überstand wird abpipettiert.

Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance® RecombiPlastin von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

Die Thrombinzeit (TT) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Thrombin Reagent von der Firma Roche) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe des Thrombin Reagenz die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Thrombinzeit bewirkt.

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) wird in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (PTT Reagent von der Firma Roche) bestimmt. Die Testverbindungen werden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma und dem PTT Reagenz (Cephalin, Kaolin) inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe von 25 mM Calciumchlorid die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wird die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der APTT bewirkt.

a.8) Thromboelastographie (Thromboelastogramm)

Die Thromboelastographie wird mit Hilfe des Thromboelastographen ROTEM der Firma Pentapharm und dem dazu gehörenden Zubehör Cup and pin durchgeführt. Die Messung erfolgt in Vollblut, welches zuvor in Natrium-Citrat Monovetten der Firma Sarstedt entnommen wird. Das Blut wird in den Monovetten mit Hilfe eines Schüttlers in Bewegung gehalten und bei 37°C für 30 min. vorinkubiert. Es wird eine 2 molare Stammlösung von Calciumchlorid in Wasser erstellt. Diese wird 1:10 mit einer wässrigen 0.9%igen Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Zur Messung werden 20 µl dieser 200 mM Calciumchlorid-Lösung in die Cups vorgelegt (Endkonzentration Calciumchlorid 12.5 mM). Es werden 3.2 µl Substanz oder Lösemittel zugegeben. Die Messung wird durch Zugabe von 300 µl Vollblut gestartet. Nach der Zugabe wird kurz mit der Pipettenspitze auf und ab pipettiert ohne Luftblasen zu erzeugen. Die Messung erfolgt über 2.5 Stunden oder wird bei Beginn der Fibrinolyse gestoppt. Zur Auswertung werden folgende Parameter bestimmt: CT(clotting time/ [sec.]), CFT (clotting formation time/ [sec.]), MCF (maximum clot firmness / [mm]) und der alpha-Winkel [°]. Die Messpunkte werden alle 3 Sekunden erhoben und graphisch über die y-Achse als MCF [mm] und auf der x-Achse als Zeit [sec.] dargestellt.

a.9) Inhibierung der an Thrombus gebundenen Gerinnungsfaktoren Thrombin und Faktor Xa

Blutgerinnsel, die sich entweder vor Therapiebeginn mit Antikoagulantien, während Therapiepausen oder trotz Therapie bilden, enthalten große Mengen Gerinnungsfaktoren, die eine fortschreitende Thrombusbildung begünstigen können. Diese Gerinnungsfaktoren sind fest an den Thromus gebunden und können nicht ausgewaschen werden. In bestimmten klinischen Situationen kann hieraus ein Risiko für den Patienten entstehen. In den unten aufgeführten Versuchen lassen sich in humanen Thromben sowohl Thrombin als auch FXa mit biologischer (prokoagulatorischer) Aktivität nachweisen.

In vitro gebildete Thromben

Thromben werden *in vitro* aus humanem Plasma gebildet und auf Aktivität der gebundenen Gerinnungsfaktoren Thrombin und FXa untersucht. Hierzu werden 300µl Plasma mit 30 µl Lipidvesikeln und 30 µl einer wässrigen Calciumchlorid-Lösung in einer 48 MTP Platte gemischt, und 30 min inkubiert. Dieser und die folgenden Schritte werden bei 37°C und unter konstanter Bewegung durchgeführt (300 U/min). Die gebildeten Thromben werden in eine neue 48 MTP Platte transferiert und in 0.9%iger Natriumchlorid-Lösung zweimal 10 min gewaschen, wobei der Thrombus zwischen den Waschgängen auf Filterpapier abgetupft wird. Der Thrombus wird in

Puffer B transferiert (Owens Veronal Puffer, 1% BSA) und 15 min inkubiert, auf Filterpapier abgetupft und 30 min in Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen in Puffer B inkubiert. Anschließend werden die Clots wie oben beschrieben zweimalig gewaschen. Die Thromben werden abgetupft und in Puffer D transferiert: (240 µl Owren's veronal Puffer, 1% BSA und 15.6 mM Calciumchlorid) und mit oder ohne 0.6 µM Prothrombin 45 min inkubiert. Die Reaktion wird durch 75 µl 1% EDTA-Lösung gestoppt. Thrombinaktivität wird separat im Thrombus in Puffer A (7.5 mM $Na_2EDTAx2H_2O$, 175 mM Natriumchlorid, 1% BSA, pH 8.4) oder im Überstand aus dem letzten Schritt gemessen. Hierzu wird das Substrat I-1120 in der Endkonzentration 50 µM eingesetzt, und die resultierende Fluoreszenz im Fluoreszenz-Plattenausleser ausgemessen (360/465nm).

Die Aktivität dieses thrombusgebundenen Thrombins kann durch einen selektiven FXa-Inhibitor in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht unterdrückt werden. Hingegen kann diese mit dualen FIIa/FXa Inhibitoren oder einem FIIa-Referenz-Inhibitor gehemmt werden.

Nach Zugabe von Prothrombin wird bei Vorhandensein von thrombusgebundenem FXa (Prothrombinase-Komplex) neues Thrombin gebildet, das durch das fluoreszierende Substrat nachgewiesen wird. Diese Neubildung von Thrombin kann durch einen reinen Thrombininhibitor nicht verhindert werden, jedoch durch duale FIIa/FXa Inhibitoren oder den selektiven FXa-Inhibitor Referenzinhibitor.

Die biologische Wirksamkeit der Thrombus-gebundenen Thrombinaktivität wird durch Zugabe von fluoreszierend markiertem Fibrinogen überprüft, das durch aktives Thrombin in Fibrin umgewandelt und an den Thrombus gebunden wird. Hierzu wird der Thrombus wie oben beschrieben gebildet und in 250 µl einer Alexa488-markiertem Fibrinogen-Lösung (100 µg/ml) und 30 µl einer wässrigen 100 mM Calciumchlorid-Lösung inkubiert (mit oder ohne Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen). Die Fluoreszenz des Überstandes wird in einem Fluoreszenz-Plattenausleser bei geeigneter Wellenlänge gemessen. Außerdem werden die Thromben viermal jeweils 15 min gewaschen, und fluoreszenz-mikroskopisch evaluiert. Der Abfall der Fluoreszenz aus dem Überstand und die Zunahme der Fluoreszenz der Thromben kann durch duale FIIa/FXa Inhibitoren, nicht jedoch durch den FXa-Referenzinhibitor gehemmt werden.

In vivo entstandene, intrakardiale Thromben (Patientenmaterial)

Die Untersuchungen werden wiederholt an Thromben, die Patienten im Rahmen von Herzoperationen aus dem linken Ventrikel entnommen worden waren. Hierzu werden die Thromben aufgetaut und in Stücke unterteilt (10 - 100mg Feuchtgewicht). Die Thromben werden, je nach Protokoll, mehrmalig gewaschen oder ungewaschen eingesetzt und die Thrombinaktivität

mit dem Substrat I-1120 (Endkonzentration 100 µM) analog dem oben beschrieben Verfahren gemessen.

a.10) Spezielle Diagnostik der Gerinnungsstörung und Organsfunktion bei endotoxämischen Mäusen und Ratten

Thrombin-Antithrombin-Komplexe

Thrombin-Antithrombin-Komplexe (nachfolgend als „TAT" bezeichnet) sind ein Maß für das durch Gerinnungsaktivierung endogen gebildete Thrombin. TAT werden mittels eines ELISA-Assays bestimmt (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Aus Zitratblut wird durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Zu 50 µl Plasma wird 50 µl TAT-Probenpuffer gegeben, kurz geschüttelt und 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben werden abgesaugt, und das Well 3-malig mit Waschpuffer gewaschen (300 µl/Well). Die Platte wird zwischen den Waschgängen abgeklopft. Es wird Konjugatlösung (100 µl) hinzugegeben und 15 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben werden abgesaugt, und das Well 3-malig mit Waschpuffer gewaschen (300 µl/Well). Anschließend wird chromogenes Susbtrat hinzugegeben (100 µl/Well), 30 min im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert, Stopplösung hinzugegeben (100 µl/ Well), und die Farbbildung bei 492 nm gemessen (Saphire Plate reader).

Parameter für Organfunktion

Es werden verschiedene Parameter bestimmt, aufgrund derer Rückschlüsse auf die Funktionseinschränkung verschiedener innerer Organe durch die LPS-Gabe gezogen werden können, und der therapeutische Effekt von Prüfsubstanzen abgeschätzt werden kann. Zitratblut oder ggf. Lithium-Heparin-Blut wird zentrifugiert, und die Parameter aus dem Plasma bestimmt. Folgende Parameter werden typischerweise erhoben: Kreatinin, Harnstoff, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gesamt-Bilirubin, Laktatdehydrogenase (LDH), Gesamt-Protein, Gesamt-Albumin und Fibrinogen. Die Werte geben Aufschluss auf die Funktion der Niere, der Leber, des Kreislaufes und der Gefäße.

Parameter für Entzündung

Das Ausmaß der durch Endotoxin ausgelösten Entzündungsreaktion lässt sich aus dem Anstieg von Entzündungsmediatoren im Plasma nachweisen, z.B. Interleukine (1, 6, 8 und 10), Tumornekrosefaktor alpha oder Monocyte Chemoattractant Protein-1. Hierzu können ELISAs oder das Luminex-System verwendet werden.

b) **Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (*in vivo*)**

b.1) Arteriovenöses Shunt- und Blutungs-Modell (Kombi-Modell Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 300-350 g werden mit Inactin (150 – 180 mg/kg) narkotisiert. Die Thrombusbildung wird 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 werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch ist 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 enthält, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wird 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wird der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens ist vor Versuchsbeginn ermittelt worden.

Zur Bestimmung der Blutungszeit wird unmittelbar nach Öffnung des Shunt-Kreislaufs die Schwanzspitze der Ratten mit einer Rasierklinge um 3 mm kupiert. Der Schwanz wird in 37°C temperierte physiologische Kochsalzlösung gelegt und die Blutung aus der Schnittwunde über 15 Minuten beobachtet. Es werden die Zeit bis zum Sistieren der Blutung für mind. 30 Sekunden (initiale Blutungszeit), die Gesamtblutungszeit innerhalb von 15 Minuten (kumulative Blutungszeit) sowie die Menge des Blutverlusts über die photometrische Bestimmung des aufgefangenen Hämoglobins ermittelt.

Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs und des Schwanzspitzenschnitts entweder intravenös über die kontralaterale Jugularvene als Einzelbolus bzw. als Bolus mit anschließender Dauerinfusion oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

c) **Löslichkeitsassay**

Benötigte Reagenzien:

• PBS-Puffer pH 7.4: 90.00 g NaCl p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06404.1000), 13.61 g KH_2PO_4 p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.04873.1000) und 83.35 g 1N NaOH (z.B. Bernd Kraft GmbH Art. Nr. 01030.4000) in einen 1 l Messkolben einwiegen, mit Wasser auffüllen und ca. 1 Stunde rühren.

• Acetatpuffer pH 4.6: 5.4 g Natriumacetat x 3 H_2O p.a. (z.B. Merck Art. Nr. 1.06267.0500) in einen 100 ml Messkolben einwiegen, in 50 ml Wasser lösen, mit 2.4 g Eisessig versetzen, auf 100 ml mit Wasser auffüllen, pH-Wert überprüfen und falls notwendig auf pH 4.6 einstellen.

• Dimethylsulfoxid (z.B. Baker Art. Nr. 7157.2500)

• destilliertes Wasser

Herstellung der Kalibrierlösungen:

Herstellung der Ausgangslösung für Kalibrierlösungen (Stammlösung): In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 0.5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen, zu einer Konzentration von 600 µg/ml mit DMSO versetzt (z.B. 0.5 mg Wirkstoff + 833 µl DMSO) und bis zur vollständigen Lösung mittels eines Vortexers geschüttelt.

Kalibrierlösung 1 (20 µg/ml): 34.4 µl der Stammlösung werden mit 1000 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

Kalibrierlösung 2 (2.5 µg/ml): 100 µl der Kalibrierlösung 1 werden mit 700 µl DMSO versetzt und homogenisiert.

Herstellung der Probenlösungen:

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in PBS-Puffer pH 7.4: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit PBS-Puffer pH 7.4 versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl PBS-Puffer pH 7.4).

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Acetatpuffer pH 4.6: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Acetatpuffer pH 4.6 versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl Acetatpuffer pH 4.6).

Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l inWasser: In ein 2 ml Eppendorf-Safe-Lock Tube (Eppendorf Art. Nr. 0030 120.094) werden ca. 5 mg des Wirkstoffes genau eingewogen und zu einer Konzentration von 5 g/l mit Wasser versetzt (z.B. 5 mg Wirkstoff + 500 µl Wasser).

Durchführung:

Die so hergestellten Probenlösungen werden 24 Stunden bei 1400 rpm mittels eines temperierbaren Schüttlers (z.B. Eppendorf Thermomixer comfort Art. Nr. 5355 000.011 mit

Wechselblock Art. Nr. 5362.000.019) bei 20°C geschüttelt. Von diesen Lösungen werden jeweils 180 µl abgenommen und in Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art. Nr. 343621) überführt. Diese Lösungen werden 1 Stunde mit ca. 223.000 *g zentrifugiert (z.B. Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge mit Type 42.2 Ti Rotor bei 42.000 rpm). Von jeder Probenlösung werden 100 µl des Überstandes abgenommen und 1:5, 1:100 und 1:1000 mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel (Wasser, PBS-Puffer 7.4 oder Acetatpuffer pH 4.6) verdünnt. Es wird von jeder Verdünnung eine Abfüllung in ein geeignetes Gefäß für die HPLC-Analytik vorgenommen.

Analytik:

Die Proben werden mittels RP-HPLC analysiert. Quantifiziert wird über eine Zwei-Punkt-Kalibrationskurve der Testverbindung in DMSO. Die Löslichkeit wird in mg/l ausgedrückt.

Analysensequenz:

1. Kallibrierlösung 2.5 mg/ml
2. Kallibrierlösung 20 µg/ml
3. Probenlösung 1:5
4. Probenlösung 1:100
5. Probenlösung 1:1000

HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthermostat (G1316A); Säule: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ; Temperatur: 40°C; Eluent A: Wasser/Phosphorsäure pH 2; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.7 ml/min; Gradient: 0–0.5 min 85% A, 15% B; Rampe: 0.5-3 min 10% A, 90% B; 3–3.5 min 10% A, 90% B; Rampe: 3.5-4 min 85% A, 15% B; 4-5 min 85% A, 15% B.

HPLC-Methode für Basen:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthermostat (G1316A); Säule: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 x 2.1 mm, 3.5 µ; Temperatur: 30°C; Eluent A: Wasser + 5 ml Perchlorsäure/l; Eluent B: Acetonitril; Flussrate: 0.75 ml/min; Gradient: 0–0.5 min 98% A, 2% B; Rampe: 0.5-4.5 min 10% A, 90% B; 4.5–6 min 10% A, 90% B; Rampe: 6.5-6.7 min 98% A, 2% B; 6.7-7.5 min 98% A, 2% B.

d) **Bestimmung der Pharmakokinetik (*in vivo*)**

Zur Bestimmung der *in vivo* Pharmakokinetik werden die Testsubstanzen in verschiedenen Formulierungsmitteln (z.B. Plasma, Ethanol, DMSO, PEG400 etc.) oder Gemischen dieser Lösungsvermittler gelöst Mäusen, Ratten, Hunden oder Affen intravenös oder peroral appliziert. Die intravenöse Applikation erfolgt wahlweise als Bolus oder als Infusion. Die applizierten Dosen liegen im Bereich von 0.1 bis 5 mg/kg. Blutproben werden mittels eines Katheters oder als Tötungsplasma zu verschiedenen Zeitenpunkten über ein Intervall von bis zu 26 h entnommen. Des weiteren werden teilweise auch Organ-, Gewebs- und Urinproben gewonnen. Die quantitative Bestimmung der Substanzen in den Versuchsproben erfolgt mittels Eichproben die in der jeweiligen Matrix eingestellt werden. In den Proben enthaltene Proteine werden durch Fällung mit Acetonitril oder Methanol entfernt. Anschließend werden die Proben mittels HPLC auf einer 2300 HTLC Anlage (Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA) unter Verwendung von Reversed Phase Säulen aufgetrennt. Das HPLC System ist über ein Turbo Ion Spray Interface an ein Triple Quadropole Massenspektrometer API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Deutschland) gekoppelt. Die Auswertung des Plasmakonzentrations-Zeitverlaufs erfolgt unter Verwendung eines validierten Kinetikauswerteprogramms.

Die Affinität einer Substanz für ein Transportprotein wird mittels *in vitro* Testung in einem Flux Assay unter Verwendung von Caco-2 Zellen oder Zellen die ein spezifischen Transporter überexpremieren untersucht (Troutman MD, Thakker DR, Pharm. Res. 20 (8) 1210- 1224 (2003); Schwab D, Fischer H, Tabatabaei A, Poli S, Huwyler J, J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003); Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, Pulido MM, Molina AJ, Alvarez AI, Schinkel AH, Drug Metab. Dispos. 33 (5) 614- 618 (2005)). Hierzu werden die Zellen auf 24- oder 96-Loch-Filter-Platten für 4 bis 15 Tage kultiviert. Zur Bestimmung der Permeation werden die Substanzen in einem HEPES-Puffer entweder apikal (A) oder basal (B) auf die Zellen gegeben und für 2 h inkubiert. Nach 0 h und 2 h werden Proben aus den Cis- und Transkompartimenten gezogen und mittels LC-MS/MS analysiert. Der Papp-Wert wird mittels der von Schwab et al. publizierten Formel berechnet. Eine Substanz wird als aktiv transportiert klassifiziert, wenn das Ratio von Papp (B-A)/Papp (A-B) > 2 oder < 0.5 ist.

e) **Bestimmung der Wirkung bei Endotoxinämie (in vivo)**

Die Untersuchung wird an Ratten oder Mäusen durchgeführt. Im Modell an Mäusen (NMRI, männlich) wird LPS (*Escherichia coli* Serotyp 055:B5, Sigma-Aldrich) 50 mg/kg intraperitoneal injiziert. Die Prüfsubstanzen werden bis zu einer Stunde vor LPS-Injektion entweder intravenös über die Schwanzvene, subkutan, intraperitoneal oder oral mittels Schlundsonde verabreicht. Vier Stunden nach LPS-Applikation wird das Tier narkotisiert (Ketavet/Rompun) und das Abdomen

operativ eröffnet. Natrium-Zitratlösung (3.2% w/v) (Formel: Körpergewicht in g / 13 mal 100 µl) wird in die untere Hohlvene injiziert, und nach 30 Sek. Blut entnommen (ca. 1 ml). Aus dem Blut werden verschiedene Parameter bestimmt, z.B. die zellulären Blutbestandteile (insbesondere Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten), der Laktatspiegel, die Gerinnungsaktivierung (TAT) oder Parameter der Organdysfunktion oder des Organversagens und Sterblichkeit.

f) **Methodikbeschreibung zu DIC-Versuchen an der Ratte**

Bei männlichen Wistar-Ratten wird LPS (E. coli O55 B5, Hersteller Sigma, gelöst in PBS) in einer Dosierung von 250 µg/ kg intravenös in die Schwanzvene injiziert (Applikationsvolumen 2 ml/kg). Die Prüfsubstanz wird in PEG 400/H_2O 60%/40% gelöst und oral (Applikationsvolumen 5 ml/kg) 30 Minuten vor LPS-Injektion appliziert. 1, 5 oder 4 Stunden nach LPS-Injektion werden die Tiere in Terminalnarkose (Trapanal® 100 mg/kg i.p.) durch Herzpunktion entblutet und Citratplasma für die Bestimmung von Fibrinogen, PT, TAT und Plättchenzahl gewonnen. Optional wird Serum zur Bestimmung von Leberenzymen, Nierenfunktionsparamertern und Cytokinen gewonnen. TNFα und IL-6 werden mit kommerziell erhältlichen ELISAs (R&D Systems) bestimmt.

Es können auch direkte Parameter der Organfunktion gemessen werden, z.B. links- und rechtsventrikuläre Drucke, arterielle Drucke, Urinausscheidung, Nierendurchblutung und Blutgase und Säure-/Basenstatus.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

Herstellung:

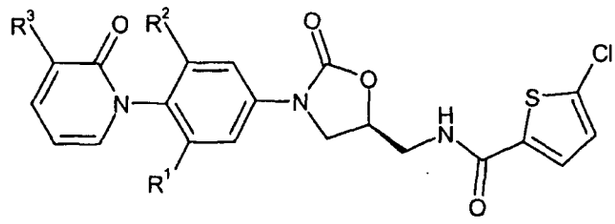
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



(I),

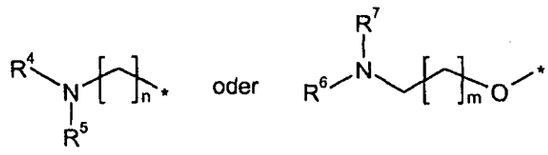
in welcher

R^1 für Chlor, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Methoxymethyl oder Ethoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

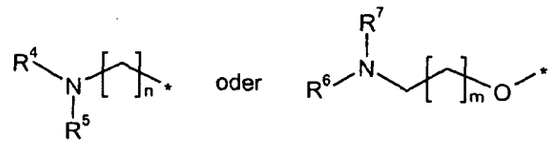
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Chlor, Trifluormethoxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder

R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-1-yl-Ring, einen 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl-Ring, einen Morpholin-4-yl-Ring, einen 1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-Ring, einen 1,4-Oxazepan-4-yl-Ring, einen 4-Methyl-piperazin-1-yl oder einen 4-Hydroxy-piperidin-1-yl-Ring bilden,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

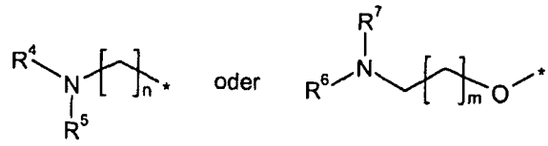
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy oder Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

m für die Zahl 1 oder 2 steht,

R^4 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^5 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Hydroxyeth-1-yl, 3-Hydroxyprop-1-yl, 2-Methoxyethy-1-yl, 3-Methoxyprop-1-yl, 4-Hydroxycyclohex-1-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl oder 1,4-Dioxan-2-ylmethyl steht,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methyl oder Methoxy steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

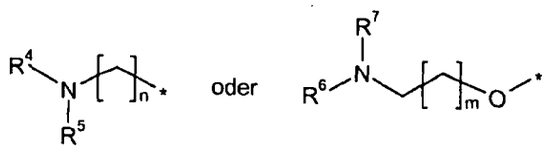
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

m für die Zahl 1 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methoxymethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

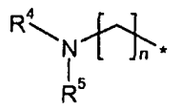
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

n für die Zahl 2 steht,

R^4 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^5 für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

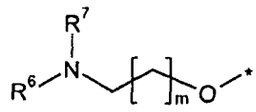
oder

R^1 für Methyl steht,

R^2 für Methyl steht,

und

R^3 für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* die Anknüpfstelle an den Oxopyridin-Ring ist,

m für die Zahl 1 steht,

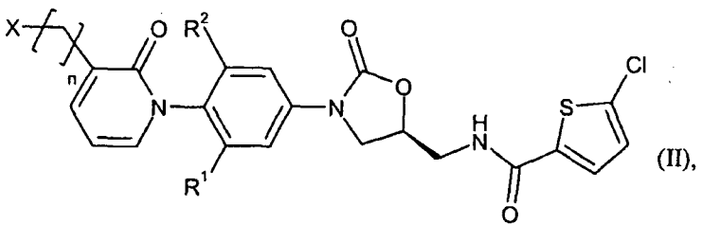
R^6 für 2-Hydroxyeth-1-yl oder 4-Hydroxycyclohex-1-yl steht,

R^7 für Wasserstoff steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel

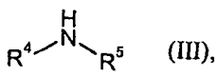


(II),

in welcher n, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

X für Hydroxy oder Brom steht,

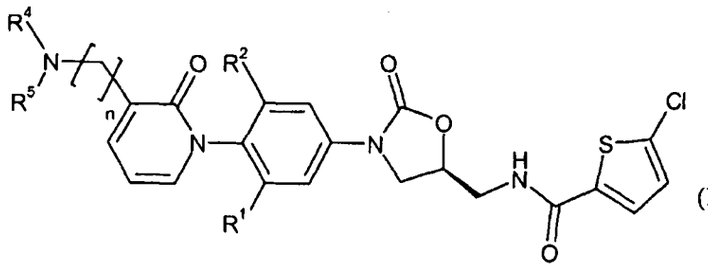
mit einer Verbindung der Formel



(III),

in welcher R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel



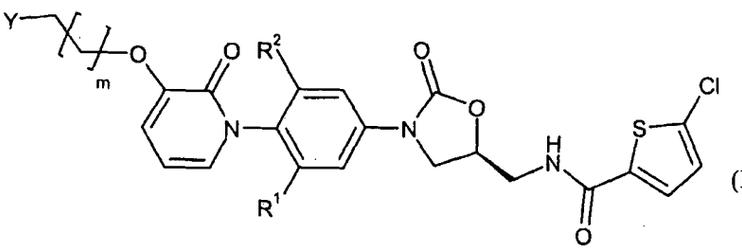
(Ia),

in welcher n, R^1, R^2, R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

oder

[B] eine Verbindung der Formel

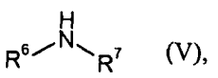


(IV),

in welcher m, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

Y für Hydroxy oder Chlor steht,

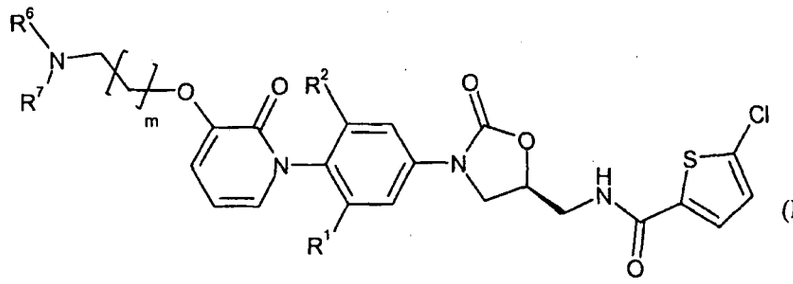
mit einer Verbindung der Formel



(V),

in welcher R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel



(Ib),

in welcher m, R^1, R^2, R^6 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.

12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

13. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.

14. Arzneimittel nach Anspruch 12 oder 13 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

15. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 12 bis 13 oder eines nach Anspruch 9 oder 10 erhaltenen Arzneimittels.

16. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zugegeben wird.

17. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler Hypertonie.

18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis, Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septische Organdysfunktion, septisches Organversagen und Muliorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), Septischer Schock, DIC ("Disseminated Intravascular coagulation") und/oder des septischen Organversagens.

19. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/004562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/14 A61K31/4439 A61P7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/069260 A1 (ZHANG HUIPING [US] ET AL) 30 March 2006 (2006-03-30) page 9, paragraphs 3,167	1-6,8-19
A	WO 01/47919 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5 July 2001 (2001-07-05) claim 1; examples 139,162	1-19
A	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2 January 2003 (2003-01-02) examples 139,162	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 2008	24/09/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/004562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006069260 A1	30-03-2006	WO 2006036949 A2	06-04-2006
WO 0147919 A	05-07-2001	AR 032436 A1	12-11-2003
		AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CN 1772751 A	17-05-2006
		CN 1900074 A	24-01-2007
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HK 1057556 A1	23-02-2007
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HR 20060251 A2	31-12-2006
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		KR 20070044075 A	26-04-2007
		KR 20070094672 A	20-09-2007
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		RU 2297415 C2	20-04-2007
		SG 130939 A1	26-04-2007
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		TW 277615 B	01-04-2007
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2008200674 A1	21-08-2008
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003
DE 10129725 A1	02-01-2003	BG 108443 A	31-03-2005
		BR 0210941 A	08-06-2004
		CA 2451258 A1	03-01-2003
		CN 1523986 A	25-08-2004
		CZ 20033451 A3	17-03-2004
		EE 200400020 A	15-04-2004
		WO 03000256 A1	03-01-2003
		EP 1411932 A1	28-04-2004
		HR 20040042 A2	30-04-2005
		HU 0400240 A2	30-08-2004
		JP 2004534083 T	11-11-2004
		MX PA03011519 A	28-10-2004
		NZ 530223 A	29-07-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/004562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10129725 A1		RU 2321407 C2	10-04-2008
		US 2004242660 A1	02-12-2004
		ZA 200309799 A	20-12-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004562

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D413/14 A61K31/4439 A61P7/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2006/069260 A1 (ZHANG HUIPING [US] ET AL) 30. März 2006 (2006-03-30) Seite 9, Absätze 3,167	1-6,8-19
A	WO 01/47919 A (BAYER AG [DE]; STRAUB ALEXANDER [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; POHLMANN JENS) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Anspruch 1; Beispiele 139,162	1-19
A	DE 101 29 725 A1 (BAYER AG [DE]) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Beispiele 139,162	1-19

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. September 2008	24/09/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lange, Tim

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004562

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2006069260 A1	30-03-2006	WO 2006036949 A2	06-04-2006
WO 0147919 A	05-07-2001	AR 032436 A1	12-11-2003
		AT 289605 T	15-03-2005
		AU 775126 B2	15-07-2004
		AU 2841401 A	09-07-2001
		AU 2004218729 A1	04-11-2004
		BG 106825 A	28-02-2003
		BR 0017050 A	05-11-2002
		CA 2396561 A1	05-07-2001
		CN 1434822 A	06-08-2003
		CN 1772751 A	17-05-2006
		CN 1900074 A	24-01-2007
		CZ 20022202 A3	13-11-2002
		DE 19962924 A1	05-07-2001
		EE 200200341 A	15-10-2003
		EP 1261606 A1	04-12-2002
		ES 2237497 T3	01-08-2005
		HK 1057556 A1	23-02-2007
		HR 20020617 A2	31-12-2004
		HR 20060251 A2	31-12-2006
		HU 0203902 A2	28-03-2003
		JP 2003519141 T	17-06-2003
		JP 2005068164 A	17-03-2005
		KR 20070044075 A	26-04-2007
		KR 20070094672 A	20-09-2007
		MA 25646 A1	31-12-2002
		MX PA02006241 A	28-01-2003
		NO 20023043 A	14-08-2002
		NZ 519730 A	25-02-2005
		NZ 537058 A	28-04-2006
		PL 355665 A1	04-05-2004
		PT 1261606 T	29-07-2005
		RU 2297415 C2	20-04-2007
		SG 130939 A1	26-04-2007
		SK 9082002 A3	01-04-2003
		TR 200201636 T2	21-10-2002
		TR 200401314 T2	23-08-2004
		TW 226330 B	11-01-2005
		TW 277615 B	01-04-2007
		UA 73339 C2	15-10-2002
		US 2008200674 A1	21-08-2008
		US 2003153610 A1	14-08-2003
		ZA 200204188 A	27-05-2003
DE 10129725 A1	02-01-2003	BG 108443 A	31-03-2005
		BR 0210941 A	08-06-2004
		CA 2451258 A1	03-01-2003
		CN 1523986 A	25-08-2004
		CZ 20033451 A3	17-03-2004
		EE 200400020 A	15-04-2004
		WO 03000256 A1	03-01-2003
		EP 1411932 A1	28-04-2004
		HR 20040042 A2	30-04-2005
		HU 0400240 A2	30-08-2004
		JP 2004534083 T	11-11-2004
		MX PA03011519 A	28-10-2004
		NZ 530223 A	29-07-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/004562

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10129725 A1		RU 2321407 C2	10-04-2008
		US 2004242660 A1	02-12-2004
		ZA 200309799 A	20-12-2004

(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas.

La coagulación sanguínea es un mecanismo de protección del organismo, con cuya ayuda se pueden "sellar" de forma rápida y segura defectos en la pared de los vasos. De este modo se puede evitar o minimizar una pérdida de sangre. La contención de la hemorragia tras lesión del vaso se realiza esencialmente con el sistema de coagulación, en el que se desencadena una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas del plasma. A este respecto toman parte múltiples factores de coagulación sanguínea, a partir de cada uno de ellos, tan pronto son activados, se transforma el precursor inactivo siguiente respectivamente en su forma activa. Al final de la cascada se produce la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se llega a un coágulo sanguíneo. Tradicionalmente se diferencia en la coagulación sanguínea entre el sistema intrínseco y el extrínseco, que dan lugar a una ruta de reacción conjunta de finalización. A este respecto se atribuye un papel clave al factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X.

El factor Xa une las señales de ambas rutas de coagulación ya que se genera tanto con factor VIIa/factor de tejido (ruta extrínseca) como también el complejo tenasa (ruta intrínseca) mediante transformación del factor X. La

serinproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina.

La trombina transmite mediante un conjunto de reacciones las señales desde la cascada al estado de coagulación de la sangre. La trombina escinde directamente fibrinógeno en fibrina. Esta activa el factor XIII necesario para la estabilización del coágulo de fibrina en factor XIIIa. Adicionalmente la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos (por activación de PAR-1), que provoca igualmente una contribución considerable en la hemostasia. Mediante la activación de TAFI (inhibidor de fibrinólisis activable con trombina) en TAFIa la trombina en el complejo con trombomodulina inhibe la eliminación del coágulo. La activación de factores V y VIII conduce a la potenciación de la producción de trombina y con ello de nuevo al refuerzo de la reacción de coagulación, que actúa en el complejo con proteína C activada con trombomodulina contra esta producción de trombina reforzada e impide así la sobrevenida de la hemostasia (trombosis).

Además del factor X y trombina que se encuentran libres en la sangre se conocen también formas unidas. Durante la generación de un coágulo de fibrina se unen trombina y protrombinasa (factor Xa en el complejo) al esqueleto de fibrina. Estas moléculas de enzima poseen adicionalmente actividad y no pueden inhibirse con la anti-trombina III propia del cuerpo. Por tanto los coágulos poseen así un potencial coagulativo general.

En el transcurso de muchas enfermedades cardiovasculares y metabólicas se llega a consecuencia de factores sistémicos como, por ejemplo, hiperlipidemias, diabetes o tabaquismo, como consecuencia de cambios en el flujo sanguíneo con estasis, como por ejemplo en la fibrilación articular o a consecuencia de alteraciones patológicas de la pared de los vasos, por

ejemplo, disfunciones del endotelio o aterosclerosis, a una mayor tendencia de la activación de coagulación y trombocitos. Esta hemostasia no deseada y excesiva puede conducir mediante formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas a enfermedades tromboembólicas y complicaciones trombóticas con estados de riesgo para la vida.

La hemostasia está sujeta a un mecanismo de regulación complejo. Una activación no controlada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede provocar la formación de trombosis locales o embolias en los vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades del corazón. Esto puede conducir a enfermedades trombóticas o tromboembólicas graves. Adicionalmente una hipercoagulabilidad sistémica puede conducir a una coagulopatía por consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias y prótesis endovasculares.

Las enfermedades tromboembólicas son las causas más frecuentes de morbididad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, quinta edición, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

En la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas y trombóticas los anticoagulantes, es decir sustancias para la inhibición o reducción de la coagulación sanguínea, juegan un papel esencial. Para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas o trombóticas agudas – especialmente aquellas en las que se requiere un establecimiento o ajuste

rápido y sencillo de la anticoagulación (por ejemplo, síndrome coronario agudo, sepsis) – o enfermedades que requieren una inhibición profiláctica a corto plazo necesaria del sistema coagulatorio (por ejemplo, hemodiálisis, cardioconversión), se usan anticoagulantes administrados por vía parenteral.

Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir, sustancias para la inhibición o reducción de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas frecuentemente de importancia. Por tanto un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficiente y más segura de enfermedades trombóticas/tromboembólicas agudas se evidencia en la práctica frecuentemente como difícil y no satisfactorio.

En la terapia y profilaxis aguda de enfermedades tromboembólicas se usa heparina y heparinas de bajo peso molecular (NMH), que se administran por vía intravenosa y subcutánea. La heparina es una mezcla de glucosaminoglucano sulfatado de alta graduación de origen animal (masa molar de 3 a 40 kDa con la mayor frecuencia en 15 kDa; por ejemplo extraído de pulmones de ternero), de los cuales según cada preparación aproximadamente el 30% son anticoagulantes. La dosificación se realiza por tanto en unidades y se debe controlar exactamente en pacientes. Una toma no controlada sin controles conduce a un elevado riesgo de infradosificación o sobredosificación y con ello a hemorragias. Las heparinas de bajo peso molecular (NMH) se preparan a partir de heparina no fraccionada (UFH). Estas se definen mejor en relación al tamaño y muestran debido a su pequeño tamaño un perfil de efectos secundarios modificado.

Las heparinas no actúan directamente en el enzima sino que conducen mediante unión a antitrombina III (AT(III)) a la aceleración de la unión de AT(III)

a factores anticoagulantes con un punto de unión a AT(III). A estas pertenecen sobre todo el factor Xa y trombina (factor IIa). Mientras que las UFH son casi igualmente potentes sobre ambas enzimas, las NMH muestran un espectro de actividad desplazado respecto al factor Xa favorable, que culmina en última instancia en la inhibición del factor Xa puro del pentasacárido fondaparinux. Este mecanismo indirecto es desventajoso desde determinados puntos de vista:

En el marco de enfermedades que aparecen con una coagulopatía por consumo, la eliminación de AT(III) conduce a que la heparina ya no sea efectiva. Por el contrario: mediante toma de heparinas se elimina del organismo las últimas reservas de AT(III) libre.

En el marco de la generación de un trombo la protrombinasa (factor Xa) y trombina se unen a este. Estos enzimas de coagulación son activos y conducen al posterior desarrollo del trombo. La inhibición de la trombina o factor Xa unida al trombo requiere por tanto en la reducción del riesgo de enfermedades arteriales una especial atención. La AT(III) no posee como proteína debido a su tamaño la capacidad de inhibir factores de coagulación relacionados con el trombo. Por tanto estas heparinas no pueden contribuir a esta reducción del riesgo.

En el marco del uso para los tratamientos de enfermedades como, por ejemplo, síndrome coronario agudo o sepsis es especialmente ventajoso que la terapia se pueda desarrollar a corto plazo. Las UFH tienen un semiperiodo de vida biológico de 30 a 150 minutos relativamente corto. Además puede antagonizarse su efecto con sulfato de protamina. Aquí es desventajoso el prolongado semiperiodo de vida biológico de distintas NMH particularmente del

fondaparinux, que hace imposible un ajuste sencillo de la terapia en situaciones agudas. A este respecto el efecto de estas sustancias se antagoniza sólo parcialmente mediante sulfato de protamina.

Por lo general la toma de UFH conlleva un alto riesgo de hemorragia, de forma particular se pueden dar hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y se puede llegar a una trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, editorial Walter de Gruyter, página 610, palabra clave "Heparina", Römpp Lexikon Chemie, versión 1.5, 1998, editorial Georg Thieme Stuttgart, palabra clave "Heparina"]. Las heparinas de bajo peso molecular muestran – también con incidencia reducida – un espectro de efectos secundarios similar – de forma particular en relación a la presencia de HIT-II.

En el marco de las enfermedades coronarias y también enfermedades sépticas se puede llegar simultáneamente muchas veces a limitación aguda de la función renal. Las sustancias que se eliminan por los riñones pueden acumularse en estas situaciones en el cuerpo y conducir a un riesgo de hemorragia claramente mayor. Mientras no sea necesario ajuste de dosis en UFH las NMH deben ser adaptadas en la dosis. El fondaparinux no se recomienda en pacientes con trastorno de función renal grave.

Además se usan – también en una medida claramente reducida – hirudina y el péptido bivalirudina preparado sintéticamente derivado de esta, así como la sustancia de bajo peso molecular argatrobán. A este respecto se tratan de inhibidores de trombina directos, que muestran un alto riesgo de hemorragia. La hirudina y bivalirudina deben ser ajustados con presencia de un trastorno de función renal en su dosificación. El argatrobán muestra un efecto

antitrombótico comparativamente débil y no es soluble en agua. Debido a la inhibición fallida del factor Xa la preparación de trombina no puede ser inhibida dentro y fuera de un trombo, es decir, en la reacción de coagulación excesivamente fuerte se da el riesgo de que estas sustancias sean "arrastradas".

Otras sustancias que se pueden administrar por vía parenteral se encuentran en desarrollo. A este respecto se trata de sustancias que inhiben el bien el factor Xa o bien la trombina y por tanto inhiben bien la producción o bien la actividad de la trombina.

Además hay sustancias que se usan o desarrollan para la terapia por vía oral. Debido a su perfil de acción y perfil físicoquímico (mala solubilidad, inicio de efecto más lento, prolongado semiperiodo de vida biológico) no son o son poco adecuadas para el tratamiento en situaciones agudas. Una clase de este tipo de anticoagulantes lo representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina, que inhiben de forma no selectiva la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción el efecto se da muy lentamente (tiempo de latencia hasta la llegada del efecto de 36 a 48 horas). Los compuestos se pueden administrar por vía oral, pero debido al elevado riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico es necesario un ajuste individual costoso y observación del paciente. Además se describen otros efectos secundarios como trastornos gastrointestinales, caída del cabello y necrosis de la piel.

Otras sustancias anti-trombina o anti-factor Xa que se desarrollan para la terapia por vía oral, muestran una baja solubilidad para la terapia por vía parenteral o tienen un periodo de semivida biológico prolongado – deseado para la terapia por vía oral- que no hacen posible una reacción rápida ante un cambio.

Recientemente se han descrito preparados en los que se ensayaron inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular en distintas relaciones de mezcla *in-vitro* e *in-vivo*. A este respecto se evidenció un potencial sinérgico fuerte. Con tanogitrán se ha descrito una sustancia de bajo peso molecular que inhibe in vitro tanto la trombina como también el factor Xa, pero que posee una preferencia fuerte por la inhibición de la trombina. El tanogitrán se elimina por los riñones en una parte esencial sin modificación, lo que hace probable un ajuste de dosis en el caso de una insuficiencia renal.

En medicamentos antitrombóticos la amplitud terapéutica es de gran importancia: la distancia entre la dosis de efecto terapéutico para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer las hemorragias, debería ser lo más grande posible, de modo que se consiga una actividad terapéutica máxima con mínimo perfil de riesgo.

Como muestran los experimentos con mezclas de inhibidores de trombina y factor Xa de bajo peso molecular, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa poseen, mediante su carácter dual, un sinergismo especialmente fuerte y con ello pueden combatir de forma especialmente efectiva la generación de trombos. De este modo los compuestos inhiben las dos enzimas decisivas de la cascada de coagulación, sin que se deban bloquear las enzimas individuales por completo. El resto

sobrante en factor Xa y trombina conduce a una hemostásis intacta y por tanto a una amplitud terapéutica especialmente ventajosa. En un modelo de derivación arteriovenoso en conejos se pudo demostrar que la administración conjunta de dosificaciones antitrombóticamente efectivas débiles del inhibidor de FXa selectivo PD0313052 y del inhibidor de trombina selectivo argatrobán conducen a un efecto antitrombótico fuerte sobreaditivo. Además no se observó en la combinación de dosis individuales con el efecto sinérgico máximo intensificación alguna de hemorragias. Estas observaciones pueden llevar a la conclusión de que la inhibición simultánea de trombina y FXa agranda la amplitud terapéutica en relación a la distancia del efecto antitrombótico respecto al riesgo de hemorragia (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4: 834-841).

Este sinergismo se evidencia con especial claridad considerando el desarrollo de tiempo de protrombina en función de la concentración de sustancia en comparación directa con inhibidores de factor Xa y trombina puros. Este efecto fuerte sobre los dos enzimas decisivos de la cascada de coagulación se considera como especialmente ventajoso cuando se da un riesgo elevado de formaciones de trombos o cuando la formación de trombos puede conducir a una enfermedad fatal. Ambos aparecen por ejemplo en las enfermedades aterotrombóticas del ámbito del síndrome coronario agudo o la situación tras un infarto de miocardio agudo.

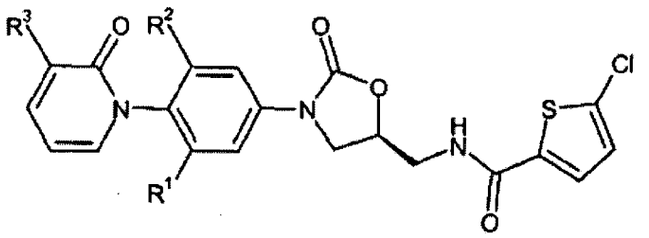
Adicionalmente compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, al contrario que las heparinas, hirudina y antagonistas de vitamina K, también serían activos frente a factores de coagulación relacionados con el coágulo de fibrina. La limitación del potencial trombótico de un coágulo ya

presente es un punto crítico en la prevención de una oclusión arterial. Esto se vuelve especialmente efectivo con la inhibición tanto de la actividad de trombina presente como también de la formación de nueva trombina en el coágulo. Mientras que un inhibidor de trombina puro no puede impedir la producción de trombina a largo plazo por el complejo protrombinasa que contiene el factor Xa unido al coágulo y el efecto inhibitorio se puede sobrecompensar con una coagulación fuertemente estimulada de la trombina producida en grandes cantidades, los inhibidores del factor Xa puro no pueden inhibir la actividad de trombina ya presente. Debido a que estos ya no se pueden inhibir con los mecanismos fisiológicos esta trombina unida al coágulo representa un riesgo especialmente alto. En contraposición a esto los compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, son capaces de inhibir tanto la producción de trombina como también la actividad de la trombina en coágulos y con ello evitar también el crecimiento potencial del coágulo.

Se describen oxazolidinonas como inhibidores del factor Xa de bajo peso molecular no peptídicos en el documento WO 01/47919.

Un objetivo de la presente invención es por tanto la preparación de compuestos duales, es decir, compuestos que inhiben tanto la trombina como también el factor Xa e impiden mediante inhibición de la producción y actividad de trombina sobre coágulos su crecimiento potencial, con una amplia ventana terapéutica y buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, para combatir enfermedades, de forma particular enfermedades tromboembólicas en humanos y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



(I),

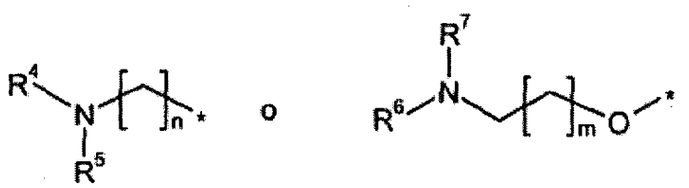
en la que

R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2, 3 ó 4,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un

anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros).

La invención comprende por tanto los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido.

En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C

como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En las fórmulas del grupo que puede representar R^3, el punto final de la línea representado en cada caso por *, no se trata de un átomo de carbono o de un grupo CH_2, sino que es parte del enlace con el átomo al que R^3 está unido.

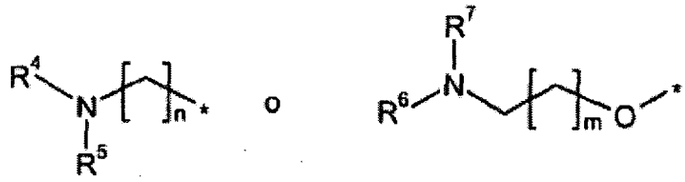
Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

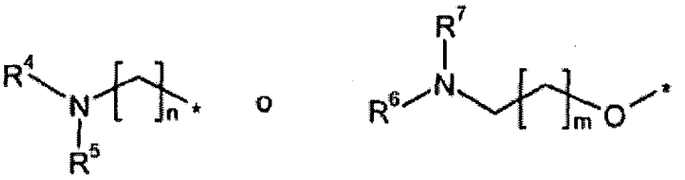
Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-

hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

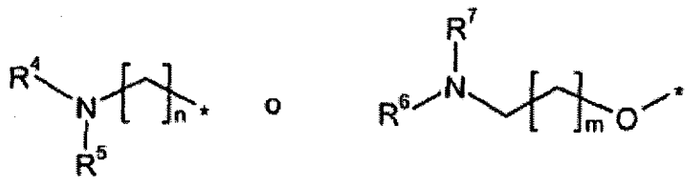
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa hidrógeno, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-

hidroxiprop-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

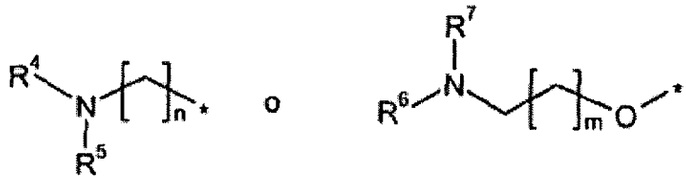
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

m representa el número 1,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo o metoxi,

R^2 representa hidrógeno,

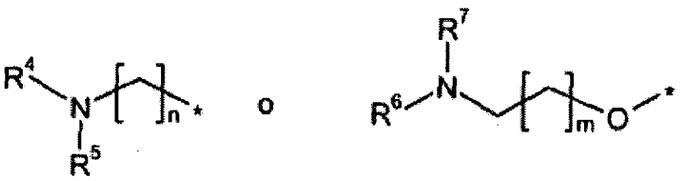
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

m representa el número 1,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

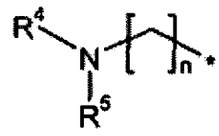
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en la que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

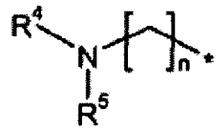
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en la que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno,

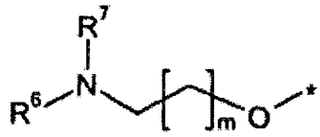
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en la que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

m representa el número 1,

R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que n representa el número 2.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que m representa

el número 1.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa metilo, metoxi o metoximetilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa metilo y R^2 representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa metilo y R^2 representa metilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^5 representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^7 representa hidrógeno.

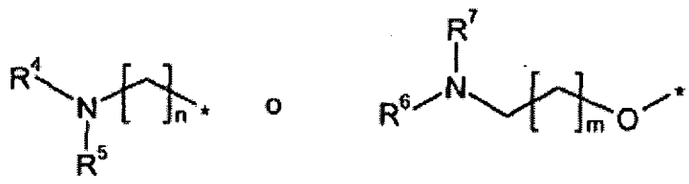
Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxietil-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un

anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

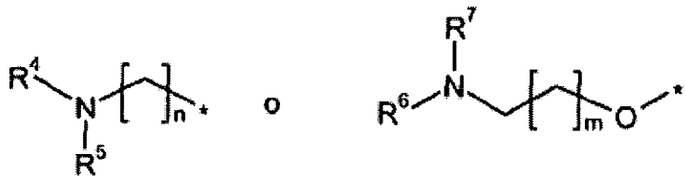
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa metilo, etilo o ciclopropilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolin-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metoxiet-1-ilo,

tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4- ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo o un 4-metil-piperazin-1-ilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 representa metilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

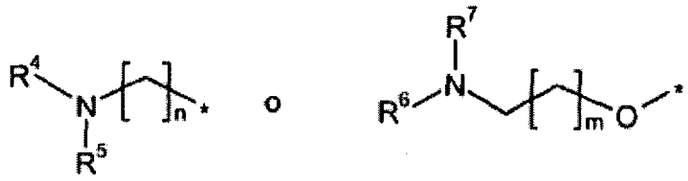
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa metilo o ciclopropilo,

R^5 representa hidrógeno o metilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

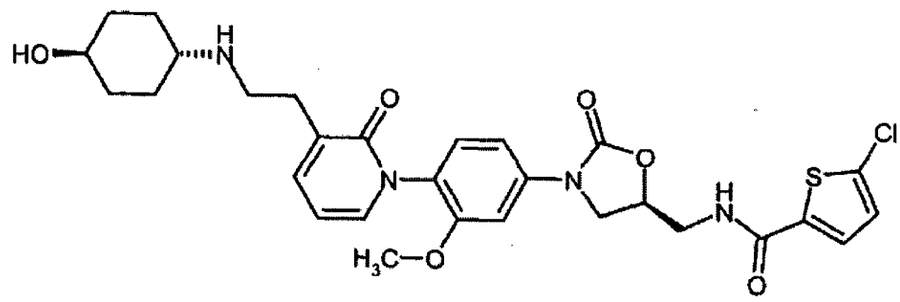
R^6 representa ciclopropilo, ciclobutilo o 2-metoxiet-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno o metilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo o un anillo de 4-metil-piperazin-1-ilo,

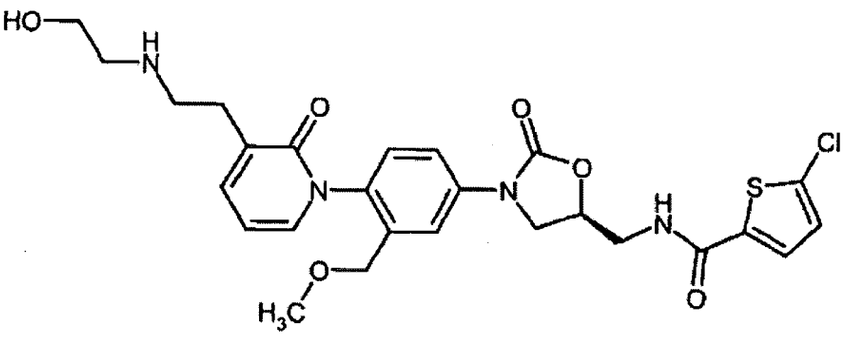
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}tiofen-2-carboxamida de fórmula



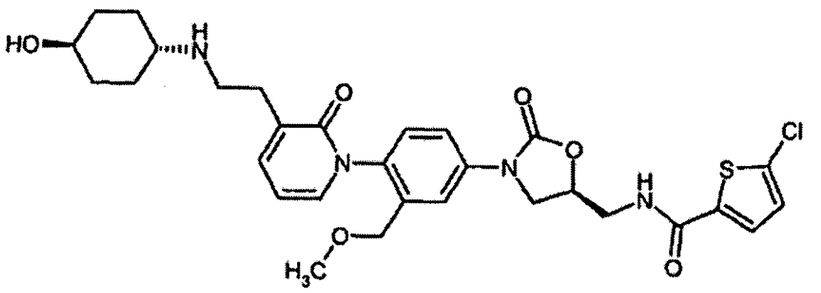
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 6.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxi-metil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-etil}tiofen-2-carboxamida de fórmula



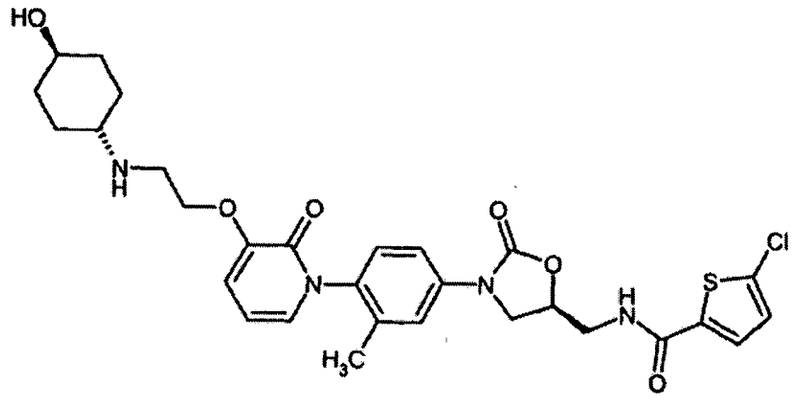
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 9.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metoxi-metil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}tiofen-2-carboxamida de fórmula



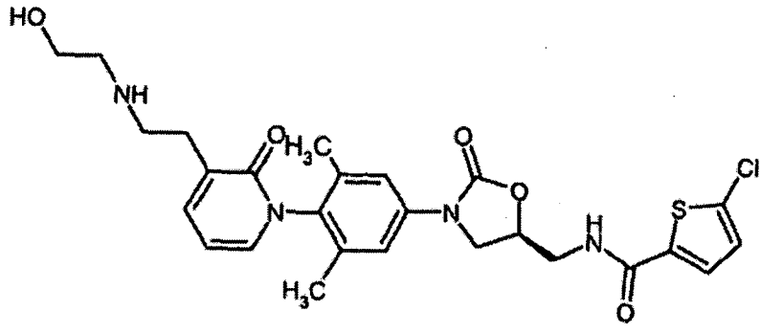
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 10.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxi-ciclohexil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-tiofen-2-carboxamida de fórmula



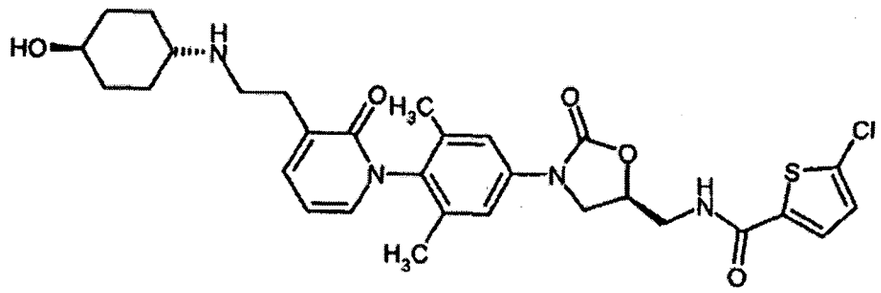
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 21.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-tiofen-2-carboxamida de fórmula



así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 37.

Es especialmente preferido también el compuesto 5-cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-metil}-tiofen-2-carboxamida de fórmula



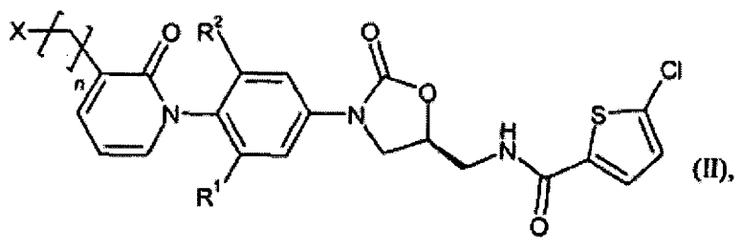
así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 38.

Las definiciones de restos indicadas individualmente en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos se reemplazan independientemente de las combinaciones respectivamente indicadas de los restos a discreción también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia anteriormente citados.

Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

[A] se hacen reaccionar compuestos de fórmula

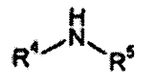


(II),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y

X representa hidroxi o bromo,

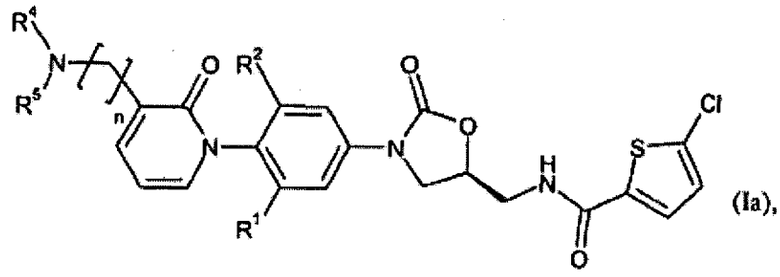
con compuestos de fórmula



(III),

en la que R^4 y R^5 tienen el significado dado anteriormente,

dando compuestos de fórmula

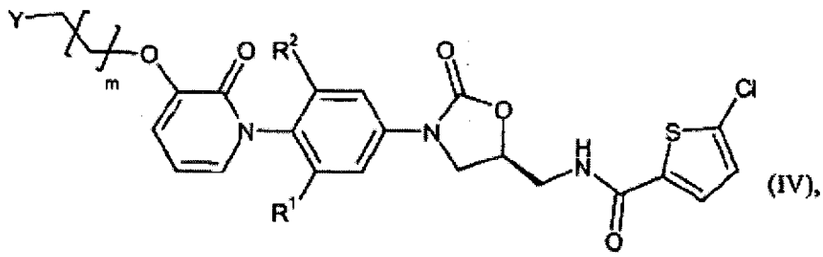


(Ia),

en la que n, R^1, R^2, R^4 y R^5 tienen los significados dados anteriormente,

o

[B] se hacen reaccionar compuestos de fórmula

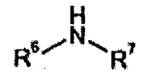


(IV),

en la que m, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, e

Y representa hidroxi o cloro,

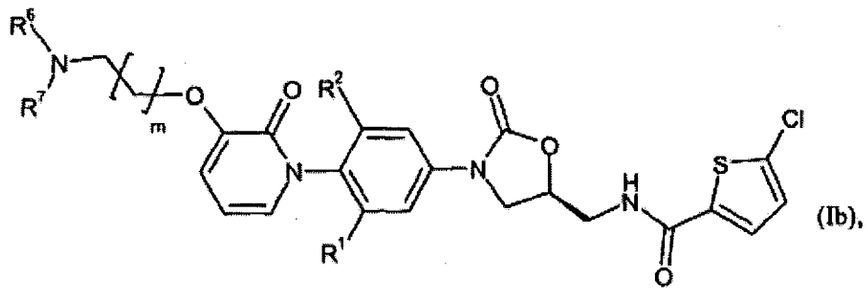
con compuestos de fórmula



(V),

en la que R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente,

dando compuestos de fórmula



(Ib),

en la que m, R^1, R^2, R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) forman los compuestos de fórmula (I).

La base libre de las sales se puede obtener, por ejemplo, mediante cromatografía en una columna de fase inversa con un gradiente de acetonitrilo-agua con adición de una base, de forma particular con uso de una columna RP18 Phenomenex Luna C18(2) y dietilamina como base, o mediante disolución de las sales en un disolvente orgánico y extracción con soluciones acuosas de sales básicas como hidrogenocarbonato de sodio.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) o sus solvatos, en el que las sales de los compuestos o solvatos de las sales de los compuestos se transforman en los compuestos mediante cromatografía con adición de una base.

Para el caso de que X sea hidroxi, se realiza la reacción según el procedimiento [A] por lo general en disolventes inertes, en presencia de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -78° C a temperatura ambiente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano, dietiléter, nitrometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, se prefiere diclorometano.

Bases son, por ejemplo, 2,6-dimetilpiridina, piridina, 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, trimetilamina, se prefiere 2,6-dimetilpiridina.

Para el caso de que X sea bromo, se realiza la reacción según el procedimiento [A] por lo general en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -78° C a temperatura ambiente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, dimetilformamida.

Para el caso de que Y sea hidroxi, se realiza la reacción según el procedimiento [B] por lo general en disolventes inertes, en presencia de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -78° C a temperatura ambiente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano, dietiléter, nitrometano, 1,2-dicloroetano o acetonitrilo, se prefiere diclorometano.

Bases son, por ejemplo, 2,6-dimetilpiridina, piridina, 2,6-di-terc-butil-4-metil-piridina, diisopropiletilamina, 2,6-lutidina, trimetilamina, se prefiere 2,6-dimetilpiridina.

Para el caso de que Y sea cloro, se realiza la reacción según el procedimiento [B] por lo general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una sal halogenuro, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

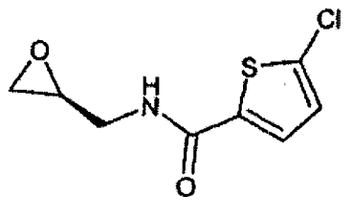
Disolventes inertes son, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano.

Sales halogenuro son, por ejemplo, yoduro de sodio.

Los compuestos de fórmulas (III) y (V) son conocidos o se pueden

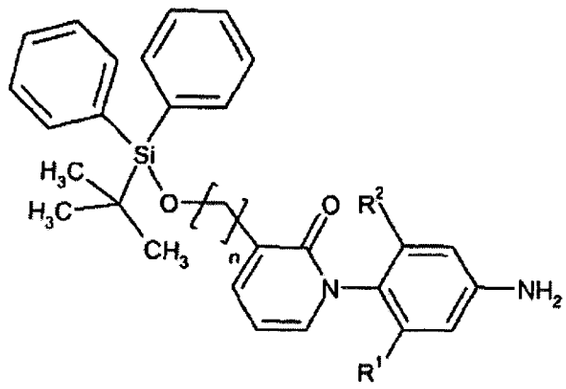
sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa hidroxi, son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula



(VI),

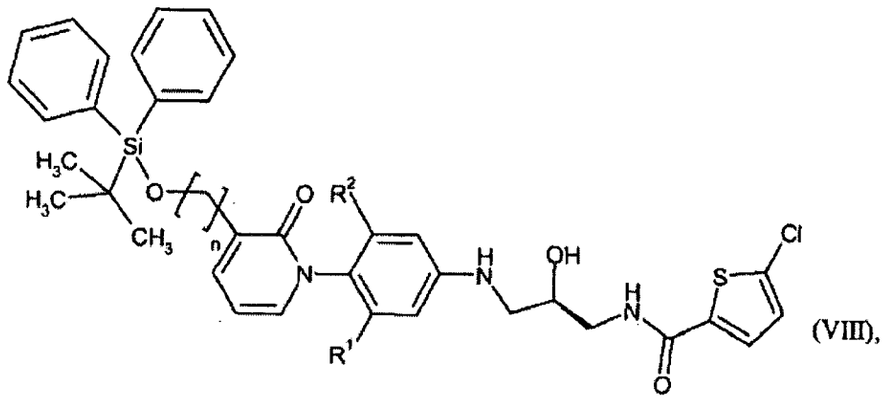
en la primera etapa con compuestos de fórmula



(VII),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

dando compuestos de fórmula



(VIII),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

en la segunda etapa se ciclan en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI),

y en la tercera etapa se escinde el grupo sililo y se obtienen los compuestos de fórmula (II).

La reacción de la primera etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de un ácido de Lewis, preferiblemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, disolventes polares, apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano o cloroformo, se prefiere acetonitrilo.

Ácidos de Lewis son, por ejemplo, perclorato de magnesio, trifluorometanosulfonato de iterbio (III), bromuro de litio, triflato de magnesio o tricloruro de aluminio, se prefiere perclorato de magnesio.

La reacción de la segunda etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a

2/2

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-144220

presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, disolventes polares, apróticos como, por ejemplo, acetonitrilo o butironitrilo.

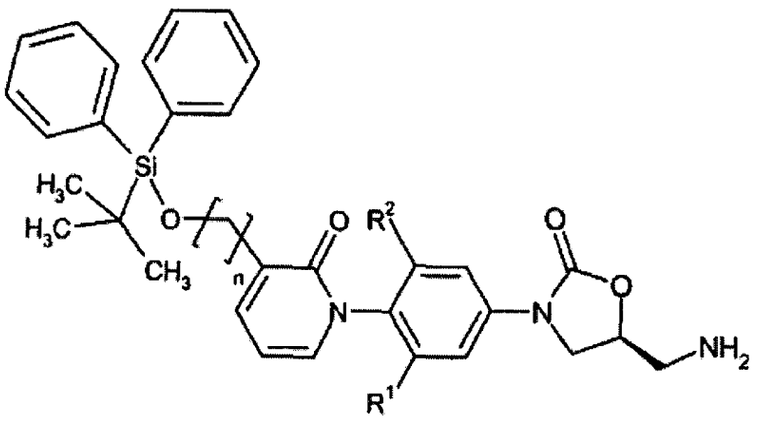
Bases son, por ejemplo, bases de amina terciaria fuertes como, por ejemplo, 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Se prefiere la reacción con N,N'-carbonildiimidazol como equivalente de ácido carbónico con adición de 4-N,N-dimetilaminopiridina como base.

La reacción de la tercera etapa se realiza según procedimientos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente, como por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con ácido clorhídrico en metanol, preferiblemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

El compuesto de fórmula (VI) es conocido o se puede sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

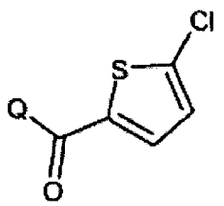
En un procedimiento alternativo se pueden preparar los compuestos de fórmula (II) en la que X representa hidroxi haciendo reaccionar los compuestos de fórmula



(XVI),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado anteriormente dado,

con compuestos de fórmula



(XVII),

en la que

Q representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxi,

y a continuación se escinde el grupo sililo.

Para el caso de que Q sea halógeno la reacción se realiza por lo general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30° C a 50° C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, piridina, dioxanos o dimetilformamida, se prefiere tetrahidrofurano o cloruro de metileno.

Bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, se prefiere diisopropiletilamina.

Para el caso de que Q sea hidroxi, la reacción se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de un reactivo de deshidratación, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30° C a 50° C a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, nitrometano, dioxano, dimetilformamida o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de disolventes. Se prefiere especialmente diclorometano o dimetilformamida.

Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio-perclorato, o compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido del ácido propanofosfónico, o cloroformato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o N-hidroxisuccinimida, o mezclas de estos con bases.

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como, por ejemplo,

carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

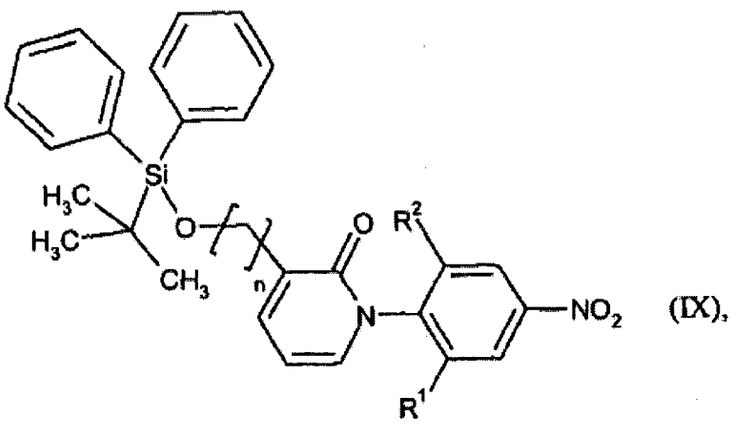
Preferiblemente se lleva a cabo la condensación con HATU o con EDC en presencia de HOBt.

La escisión del grupo sililo se realiza según procedimientos conocidos por el especialista en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o mediante reacción con ácido clorhídrico en metanol, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta la de reflujo del disolvente a presión normal.

Los compuestos de fórmula (XVII) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (II) en la que X representa bromo son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (II) en la que X representa hidroxi con bromuro de tionilo, como se describe en el ejemplo 11A.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o se pueden preparar reduciendo el grupo nitro en compuestos de fórmula



(IX),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente.

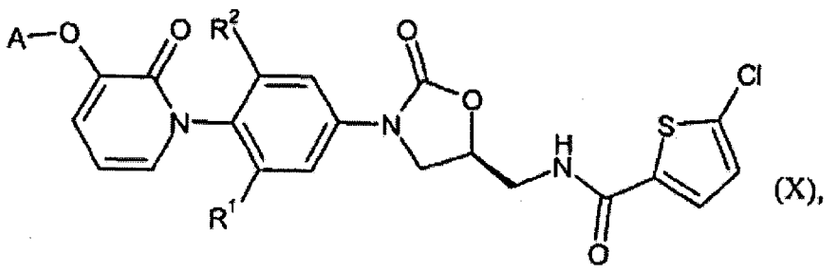
La reacción se realiza por lo general con un agente reductor en disolventes inertes, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal hasta 300 kPa.

Agentes reductores son, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, dicloruro de estaño, tricloruro de titanio o formiato de amonio y paladio sobre carbón activo en una mezcla de etanol y acetato de etilo, se prefiere paladio sobre carbón activo e hidrógeno o dicloruro de estaño.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o terc-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, como disolventes se prefieren tetrahidrofurano, metanol, etanol, iso-propanol o en algunos casos dicloruro de estaño en dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes o se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

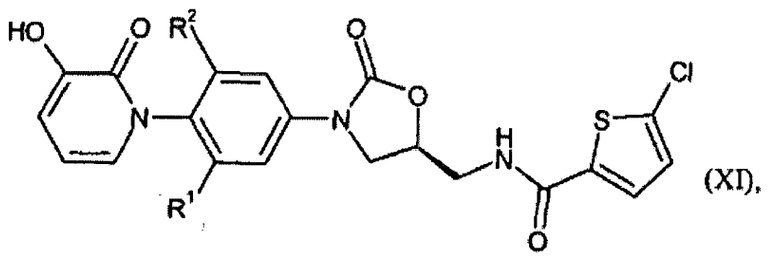
Los compuestos de fórmula (IV) en la que Y representa cloro son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos fórmula


(X),

en la que R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y

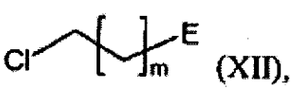
A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

en la primera etapa mediante escisión del grupo metoxi- o (2-metoxietoxi)metoxi dando compuestos de fórmula


(XI),

en la que R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

y en la segunda etapa con compuestos de fórmula


(XII),

en la que m tiene el significado dado anteriormente, y

E representa bromo o yodo.

Para el caso de que A represente metilo, la reacción de la primera etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de tribromuro de bromo, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -78° C a temperatura ambiente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, se prefiere diclorometano.

Para el caso de que A represente (2-metoxietoxi)metilo, la reacción de la primera etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de ácido trifluoroacético, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano o 1,2-dicloroetano, se prefiere diclorometano.

La reacción de la segunda etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal. Dado el caso se lleva a cabo esta reacción en un microondas.

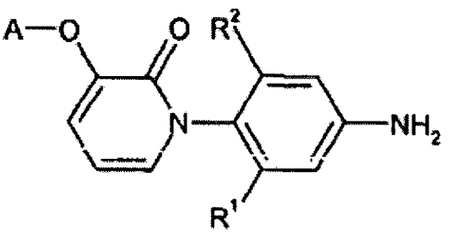
Disolventes inertes son, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidina, se prefiere N,N-dimetilformamida.

Bases son, por ejemplo, carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos a partir de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (IV) en la que Y representa hidroxi son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar en la segunda etapa de la síntesis anteriormente dada los compuestos de fórmula (XI) con (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano y a continuación se escinde el grupo sililo.

Los compuestos de fórmula (X) son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VI) en la primera etapa con compuestos de fórmula

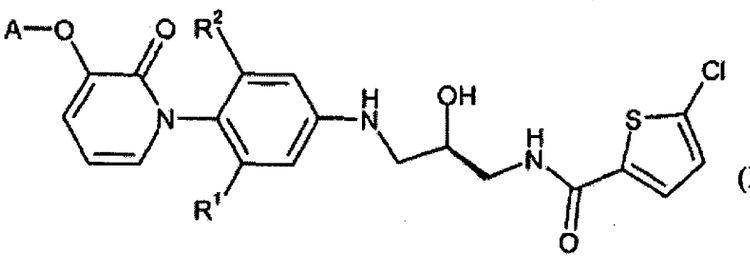


(XIII),

en la que R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y

A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

dando compuestos de fórmula



(XIV),

en la que R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y

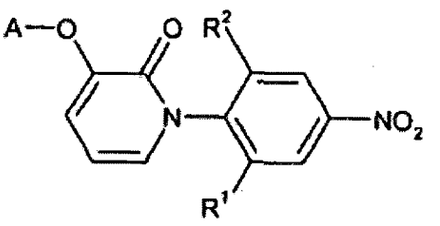
A representa metilo o (2-metoxietoxi)metilo,

en la segunda etapa se ciclan en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) dando los compuestos de fórmula (X).

Las reacciones de la primera etapa se realizan según el procedimiento para la reacción del compuesto de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) dando compuestos de fórmula (VIII).

Las reacciones de la segunda etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción de compuestos de fórmula (VIII) dando compuestos de fórmula (II).

Los compuestos de fórmula (XIII) son conocidos o se pueden preparar reduciendo el grupo nitro en compuestos de fórmula



(XV),

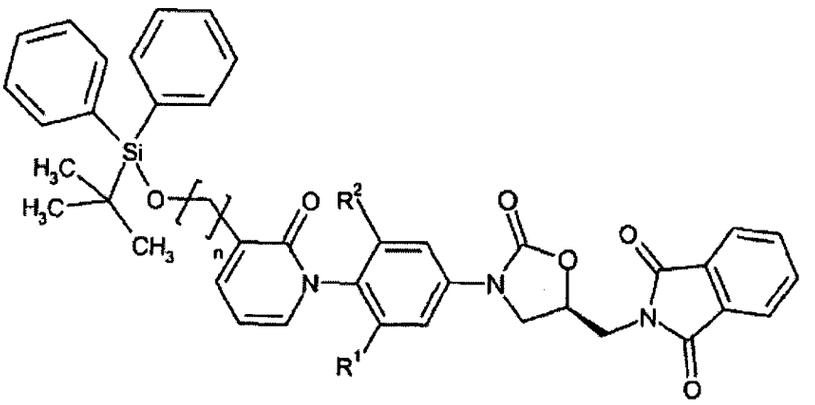
en la que R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente, y

A representa metilo o 2-metoxietoxi)metilo.

Las reacciones se realizan según el procedimiento para la reacción de compuestos de fórmula (IX) dando compuestos de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (XV) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (XVI) son conocidos o se pueden preparar escindiendo el grupo protector ftalimida en compuestos de fórmula

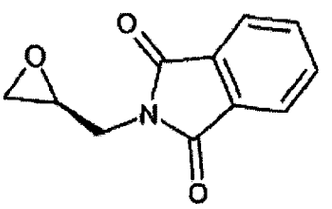


(XVIII),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente.

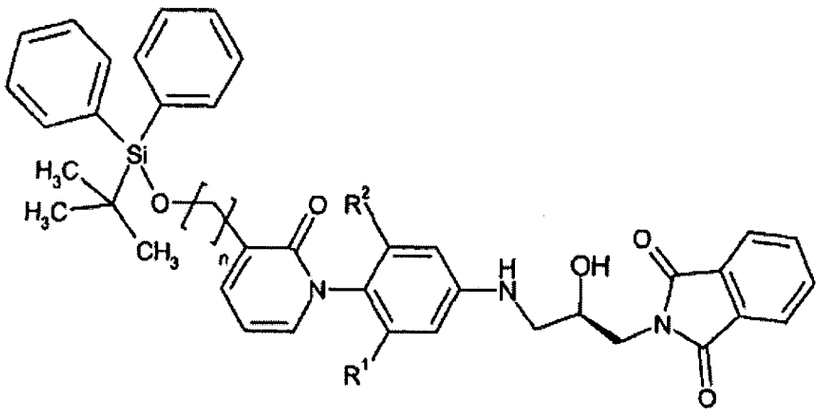
La reacción se realiza por lo general con una solución de metilamina acuosa o una solución de hidrato de hidrazina en etanol, preferiblemente con una solución de metilamina acuosa a reflujo del disolvente a presión normal.

Los compuestos de fórmula (XVIII) son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar en la primera etapa compuestos de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula



(XIX),

dando compuestos de fórmula



(XX),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado anteriormente,

y en la segunda etapa se ciclan en presencia de fosgeno o equivalentes de fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) dando compuestos de fórmula (XVIII).

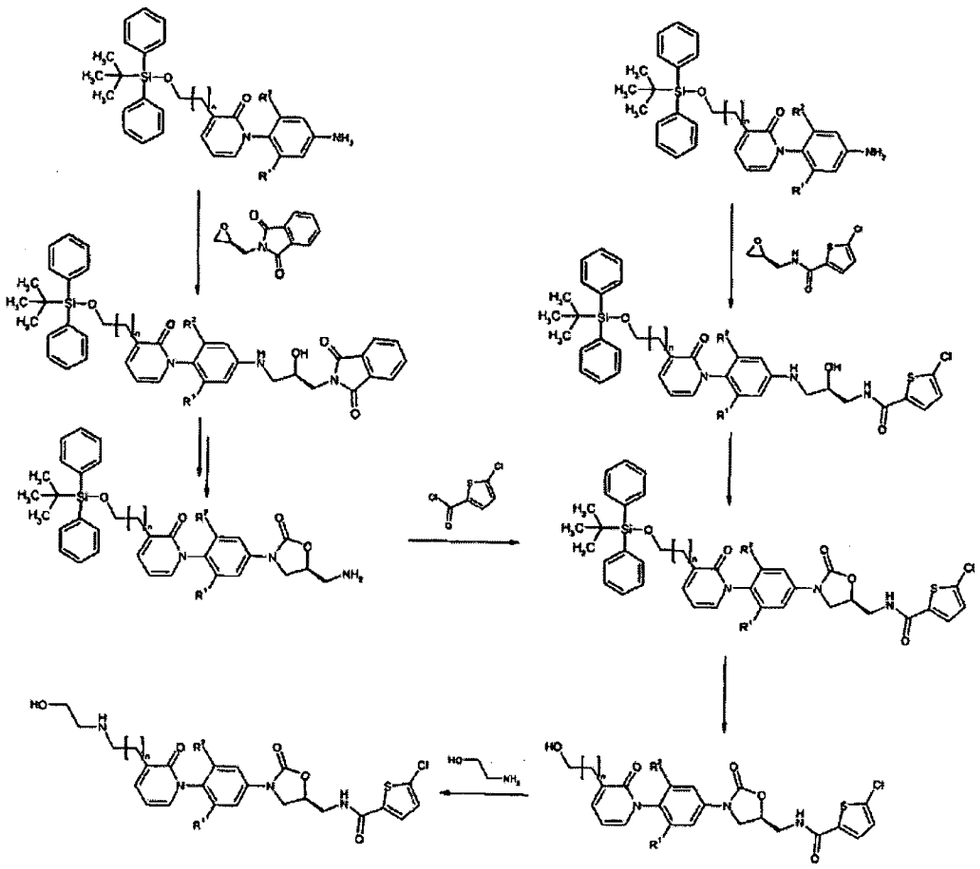
Las reacciones de la primera etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción del compuesto de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) dando compuestos de fórmula (VIII).

Las reacciones de la segunda etapa se realizan según el procedimiento que se describe para la reacción de compuestos de fórmula (VIII) dando compuestos de fórmula (II).

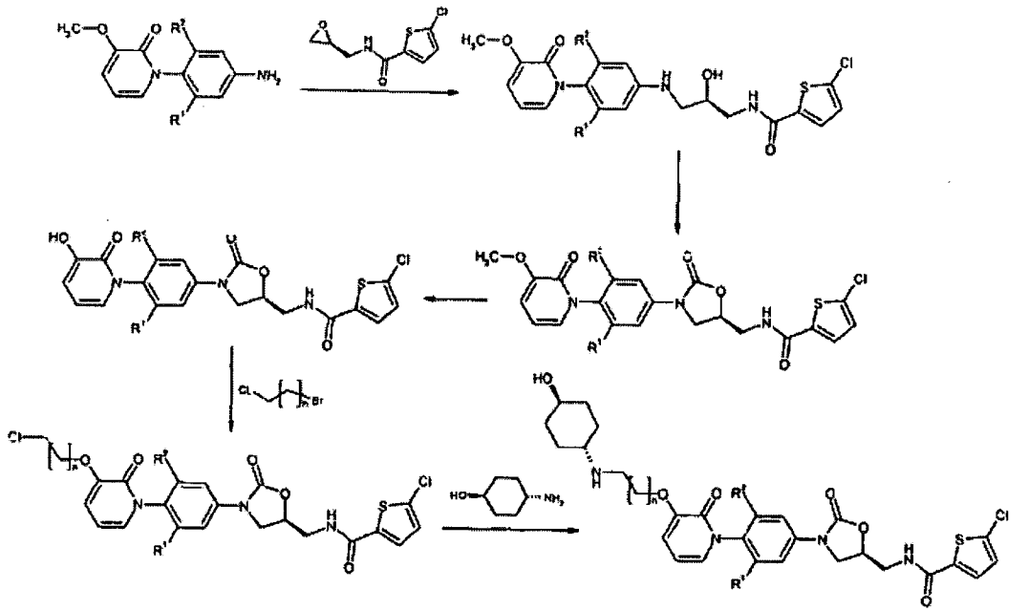
El compuesto de fórmula (XIX) es conocido o se puede sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

La preparación de compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1:



Esquema 2:



Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de actividad no predecible, farmacológicamente valioso.

Estos son adecuados por tanto para el uso como fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores duales de factores Xa de coagulación sanguínea y trombina (factor IIa), que actúan particularmente como anticoagulantes. Los compuestos inhiben tanto la trombina como también el factor Xa, impiden mediante inhibición de la producción y actividad de trombina sobre los coágulos su crecimiento potencial y presentan un amplio espectro terapéutico.

Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención disponen de propiedades fisicoquímicas favorables, como por ejemplo una buena solubilidad en agua y medios fisiológicos, lo que es ventajoso para su aplicación terapéutica.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, preferiblemente de enfermedades tromboembólicas y/o complicaciones tromboembólicas.

A las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención pertenecen particularmente enfermedades como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis tras intervenciones coronarias como angioplastia o derivación aortocoronaria, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias de pulmón, trombosis venosa profunda y trombosis de venas del riñón, ataques isquémicos transitorios así como apoplejía trombótica y tromboembólica.

Por tanto, las sustancias son adecuadas también para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardiógenas como, por ejemplo, isquemia cerebral, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardiacas agudas, intermitentes o persistentes como, por ejemplo, fibrilación auricular, y aquellas que sufren una cardioversión, además en pacientes con enfermedades con válvulas coronarias o con válvulas coronarias sintéticas.

Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulación sanguínea extracorporal como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias.

Además se tienen en cuenta también los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades vasculares ateroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas

del aparato locomotor, además igualmente para la profilaxis y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Además se pueden usar los compuestos de acuerdo con la invención para la inhibición del crecimiento tumoral y de la formación de metástasis, en microangiopatías, degeneración macular condicionada por la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes de tumores, de forma particular aquellos que sufren intervenciones quirúrgicas mayores o una quimio- o radioterapia.

Además se tienen en cuenta los compuestos de acuerdo con la invención también para la profilaxis y/o tratamiento de hipertonía pulmonar.

El término "hipertonía pulmonar" comprende determinadas formas de hipertonía pulmonar, como se han establecido, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, Venedig 2003). Como ejemplos son de citar, la hipertonía arterial pulmonar, la hipertonía pulmonar en síndromes de hemicardio izquierdo, la hipertonía pulmonar en enfermedad del pulmón y/o hipoxia y la hipertonía pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

El término "hipertonía arterial pulmonar" comprende determinadas formas de la hipertonía pulmonar como La hipertonía arterial pulmonar comprende la hipertonía arterial pulmonar idiopática (IPAH, anteriormente designada también como hipertonía pulmonar primaria), la hipertonía arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertonía arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada con colagenosis, derivaciones pulmonares sistémicas congénitas, hipertensión portal, infecciones por VIH, la toma de determinadas drogas y medicamentos, con otras

enfermedades (enfermedades de la vesícula biliar, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una implicación venosa/capilar significativa como la enfermedad pulmonar-venooclusiva y la hemangiomatosis pulmonar-capilar, así como la hipertonía pulmonar persistente de recién nacidos.

La hipertonía pulmonar en enfermedades del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdo y valvulopatía mitral o aórtica.

La hipertonía pulmonar en enfermedad pulmonar y/o hipoxia comprende enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, enfermedad de altura crónica y malformaciones hereditarias.

La hipertonía pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares próximas, la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

Otro objeto de la presente invención es el uso de inhibidores del factor Xa para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de hipertonía pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además se tienen en cuenta las sustancias de acuerdo con la invención también para el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática.

Además se tienen en cuenta los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis (o septicemia), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción de órgano séptica, fallo

séptico de órgano y fallo de múltiples órganos, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada", o "coagulopatía de consumo") y/o el fallo séptico de órgano.

Se define "sepsis" como la presencia de una infección y de un "síndrome de respuesta inflamatorio sistémico" (en lo sucesivo designado con "SIRS"). SIRS aparece en el marco de infecciones, pero también de otros estados como lesiones, quemaduras, choque, operaciones, isquemia, pancreatitis, reanimación o tumores. Según la definición de ACCP/SCCM Consensus Conference Committe de 1992 (Crit Care Med 1992;20:864-874) se describen los síntomas requeridos para el diagnóstico de "SIRS" y parámetros de medida (entre otros temperatura corporal modificada, frecuencia cardiaca elevada, velocidades de respiración y cuadro sanguíneo modificado). En la última Conferencia de Definiciones de Sepsis Internacional SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2001) se conservaron esencialmente los criterios, no obstante se detallaron (Levy y col., Crit Care Med 2003; 31: 1250-1256).

En el transcurso de una sepsis se puede llegar a la activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada", o "coagulopatía de consumo", en lo sucesivo designado como "DIC") con microtrombocización en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además se puede llegar al daño del endotelio con aumento de la permeabilidad de los vasos y salida de líquido y proteínas al espacio extravascular. Además se puede tener en cuenta un fallo de un órgano (por ejemplo, fallo renal, fallo hepático, fallo respiratorio, déficit nervioso central y fallos cardiaco/circulatorio) o llegar a fallos de múltiples órganos. "Choque séptico" designa la aparición de una reducción de la presión sanguínea de tratamiento

obligatorio, que favorece una lesión adicional de órgano y evoluciona con un empeoramiento del pronóstico.

Agentes patógenos pueden ser bacterias (gram negativas y gram positivas), hongos, virus y/o eucariontes. La puerta de entrada o infección primaria puede ser, por ejemplo, pneumonía, infección de vías urinarias, peritonitis. La infección pueden evolucionar, pero no obligatoriamente, con una bacteremia.

DIC y/o SIRS pueden aparecer en el marco de una sepsis, pero también a consecuencia de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras y otras lesiones. En estas DIC llega a la superficie de células del endotelio dañadas, superficies de cuerpos extraños o tejido extravascular lesionado para la activación masiva del sistema de coagulación. Como consecuencia se llega a la coagulación en vasos pequeños de distintos órganos con hipoxia y a continuación disfunción del órgano. En segundo lugar se llega al consumo de factores de coagulación (por ejemplo, factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, con lo que la capacidad de coagulación de la sangre se reduce y pueden aparecer hemorragias graves.

La terapia de la sepsis comprende por una parte la supresión consecuente de las causas infecciosas, por ejemplo, mediante eliminación del foco séptico y antibióticos. Por otra parte comprende el sometimiento a medicina intensiva temporal de los sistemas de órganos implicados. Terapias de los distintos estadios de esta enfermedad se describen, por ejemplo, en la siguiente publicación (Dellinger y col., Crit Care Med 2004; 32:858-873). Para la DIC no existen terapias efectivas notorias.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un

compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Terapia con antibiótico

Se tienen en cuenta distintos antibióticos o combinaciones de medicamentos antifúngicos, bien como terapia calculada (antes de la presencia del diagnóstico microbiano) o como terapia específica.

- Terapia con líquido

por ejemplo, líquidos cristaloides o coloidales

- Vasopresores

por ejemplo, norepinefrina, dopamina o vasopresina

- Terapia inótropa

por ejemplo, dobutamina

- Corticosteroides

por ejemplo, hidrocortisona o fludrocortisona

- Proteína C activada humana recombinante

Xigris

- Productos sanguíneos

por ejemplo, concentrados de eritrocitos, concentrados de trombocitos, eritropietina o plasma congelado fresco.

- Respiración artificial con lesión de pulmón aguda (ALI) inducida por sepsis o bien síndrome disneico agudo (ARDS)

por ejemplo, hipercapnia permisiva, volúmenes corrientes bajos

- Sedación, analgesia y bloqueo neuromuscular.

Sedación: por ejemplo, diazepam, lorazepam, midazolam o propofol. Opioides: por ejemplo, fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina o remifentanilo. NSAID: por ejemplo, cetorolac, ibuprofeno o acetaminofeno. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo, pancuronio

- Control por glucosa

por ejemplo, insulina, glucosa

- Procedimiento sustitutivo de riñones

por ejemplo, hemofiltración veno-venosa o hemodiálisis intermitente. Dopamina dosificada en cantidades reducidas para la protección renal.

- Anticoagulantes

por ejemplo, para la profilaxis de trombosis o en procedimientos de reemplazo de riñones, por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatrobán.

- Terapia con bicarbonato
- Profilaxis con úlcera por estrés

por ejemplo, inhibidores de receptor H2, antiácidos.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar adicionalmente también para impedir la coagulación *ex vivo*, por ejemplo, para la conservación de productos sanguíneos y del plasma, para la purificación/pre-tratamiento de catéteres y otros coadyuvantes y equipos médicos, para el recubrimiento de superficies plásticas de coadyuvantes y equipos médicos usados *in vivo* y *ex vivo* o en muestras biológicas, que contienen el factor Xa y/o factor IIa.

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma

particular de las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente, con uso de una cantidad anticoagulantemente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para impedir la coagulación sanguínea *in vitro*, de forma particular en conservas de sangre o muestras biológicas que contienen el factor Xa y/o factor IIa, que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulantemente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades citadas previamente. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente:

- Hipolipidemiantes son, de forma particular, inhibidores de HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A)-reductasa como, por ejemplo, lovastatina (Mevacor; documento US 4.231.938), simvastatina (Zocor; documento US 4.444.784), pravastatina (Pravachol; documento US 4.346.227), fluvastatina (Lescol; documento US 5.354.772) y atorvastatina (Lipitor; documento US 5.273.995).

- Agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores son, de forma particular, inhibidores ACE (enzima de transformación de angiotensina) como, por ejemplo, captoprilo, lisinoprilo, enalaprilo, ramiprilo, cilazaprilo, benazeprilo, fosinoprilo, quinaprilo y perindoprilo, o antagonistas del receptor AII- (angiotensina II) como, por ejemplo, embusartán (documento US 5.863.930), losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, eprosartán y temisartán o antagonistas del β-adrenoceptor como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, ateaolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de los receptores alfa-1-adrenérgicos como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, burnetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores del canal de calcio como, por ejemplo, verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridina como, por ejemplo, nifedipino (adalat) y nitrendipino (bayotensina), o nitropreparados como, por ejemplo, mononitrato de jsosorbida-5, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerina o sustancias que provocan un aumento de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) como, por ejemplo, estimuladores de la guanilatociclasa soluble (documentos WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/05568, WO 00/06569, WO 00/21954 WO 00/66582 WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433).
- Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y los compuestos que aumentan la trombólisis/fibrinólisis como inhibidores del inhibidor del

activador de plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por la trombina (inhibidores de TAFI) como, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejidos (t-PA), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa;

- Sustancias anticoagulantemente efectivas (anticoagulantes) son, por ejemplo, heparina (UFH), heparina de bajo peso molecular (NMH) como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid.

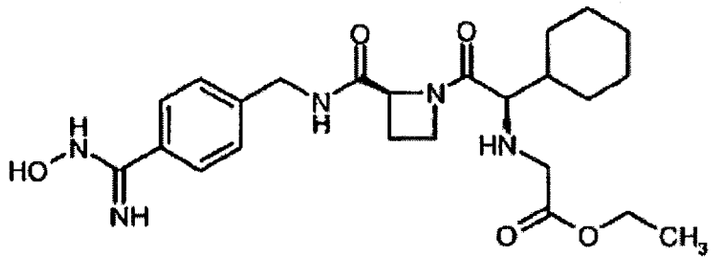
AVE 5026 (Sanofi-Aventis, *Company Presentation* 2008, 12 de Febrero),

M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, *Press Release* 2008, 14 de Febrero),

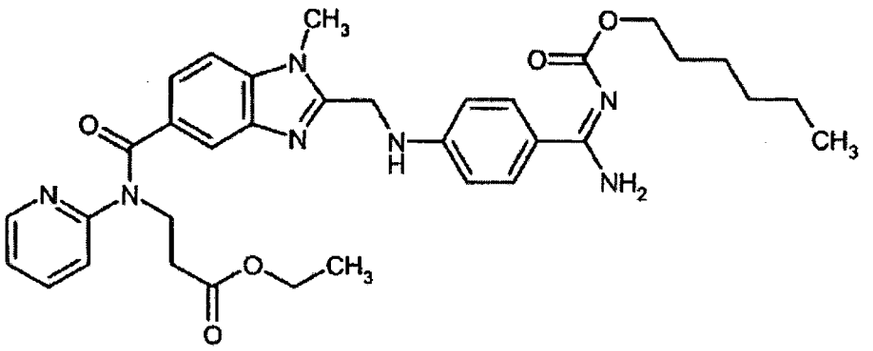
ORG42675 (Organon International Inc, *Company World Wide Website* 2007, Abril),

e inhibidores de trombina directos (DTI) como por ejemplo

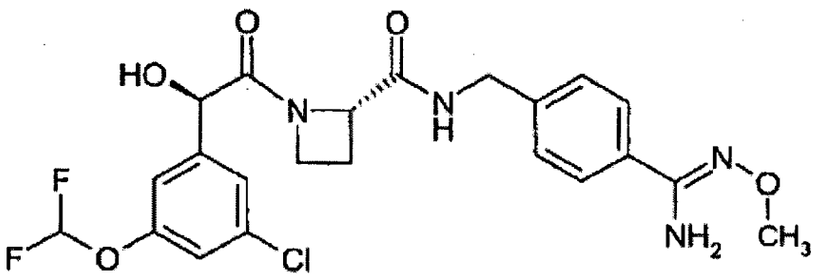
Exanta (Ximelagatrán)



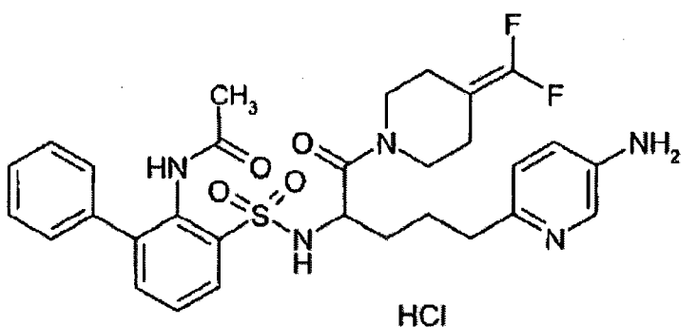
Rendix (Dabigatrán)



AZD-0837 [AstraZeneca Annual Report **2006**, 19 de Marzo de 2007]



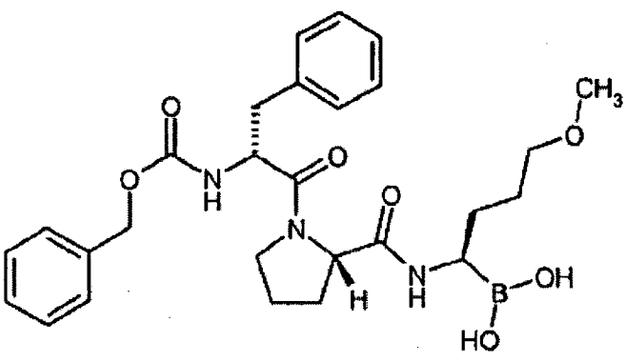
SSR-182289A [J. Lorrain y col. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2003**, *304*, 567-574; J-M Altenburger y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1713-1730]



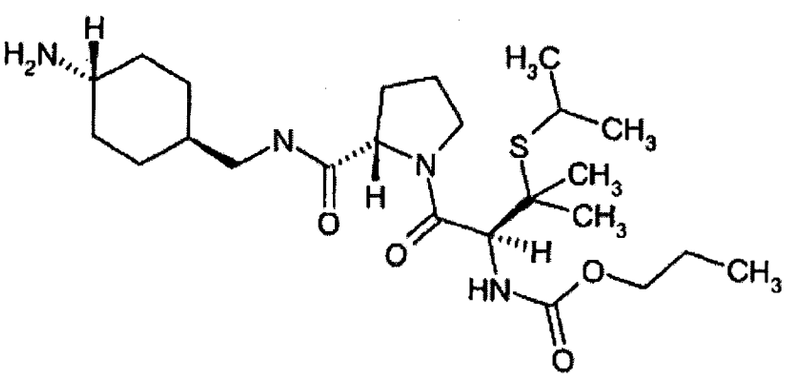
TNG-167 [S. Combe y col. Blood 2005, 106, abstract 1863 (ASH 2005)]

N-[(Benciloxi)carbonil]-L-fenilalanil-N-[(1S)-1-(dihidroxiboril)-4-

metoxibutil]-D-prolinamida [documento WO 2005/084685]



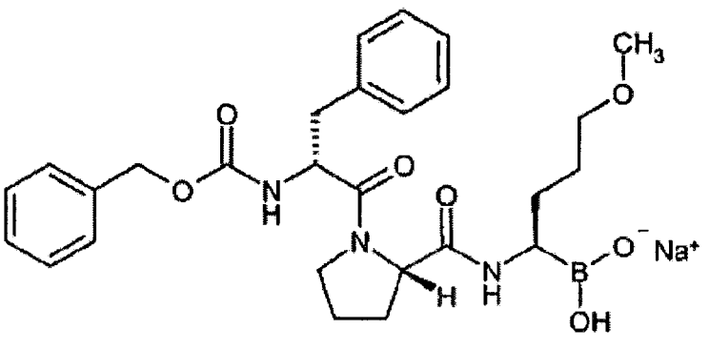
Sofigatrán [*WHO Drug Information* **2007**, 21, 77]



MCC-977 [Mitsubishi Pharma website pipeline 2006, 25 de Julio de 2006]

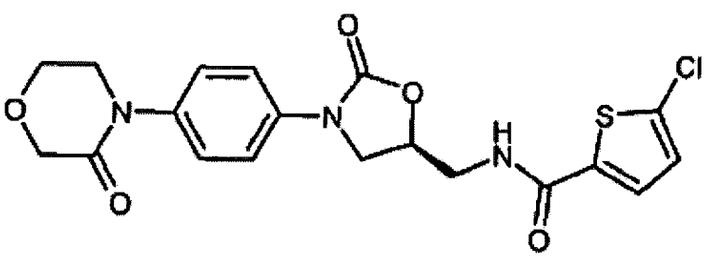
MPC-9020 [Press Release: "Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad Genetics Inc, 02 de Mayo de 2006] y

TGN-255 (flovagatrán)



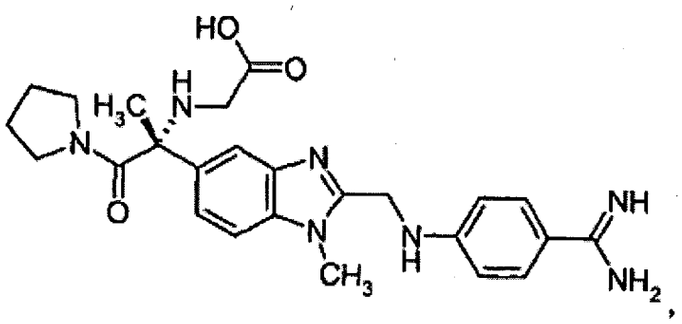
e inhibidores del factor Xa directos como, por ejemplo

Rivaroxabán (BAY 59-7939): 5-Cloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida [documento WO 2001/47919]



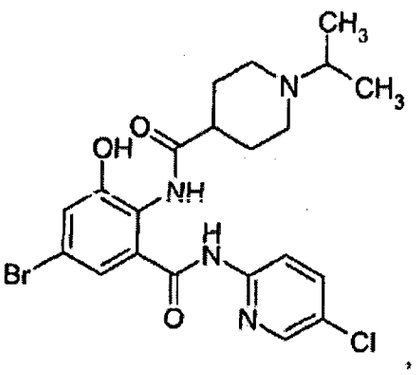
AX-1826 [S. Takehana y col. *Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, 82 (supl. 1) 213P; T. Kayahara y col. *Japanese Journal of Pharmacology* **2000**, 82 (supl. 1), 213P]

Tanogitrán (BIBT-986, profármaco: BIBT-1011): N-[(1R)-1-{2-[({4-[amino(imino)metil]-fenil}amino)metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-il}-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]glicina [American Chemical Society – 226th National Meeting, Nueva York, NY, EEUU, 2003]



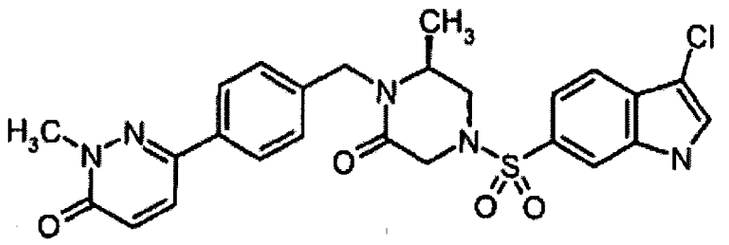
compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2004/056784,

YM-150 [Y. Iwatsuki y col. *Blood* 2006, 108, resumen 911 (ASH 2006)], N-{4-Bromo-2-[(5-cloropiridin-2-il)carbamoil]-6-hidroxifenil}-1-isopropilpiperidin-4-carboxamida [documento JP 2005/179272]



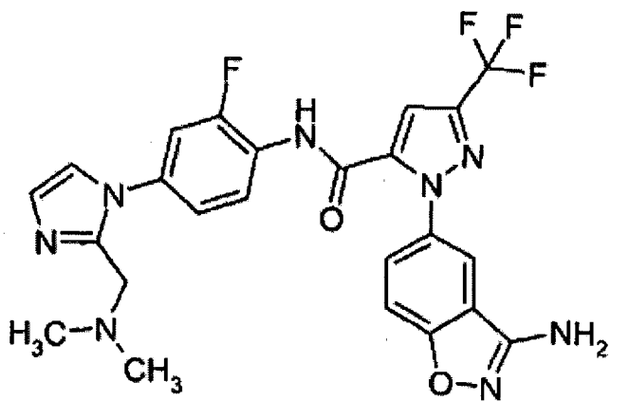
compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2000/242270,

AZ12300547: 6-[4-({(2S)-4-[(3-cloro-1H-indol-6-il)sulfonil]2-metil-6-oxopiperazin-1-il}metil)-fenil]-2-metilpiradazin-3(2H)-ona [K.L. Granberg y col. Amercina Chemical Society – 232th National Meeting, San Francisco, EEUU, 2006, MEDI 391]

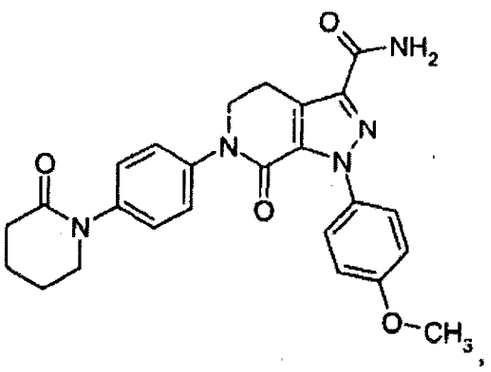


compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2007/008142,

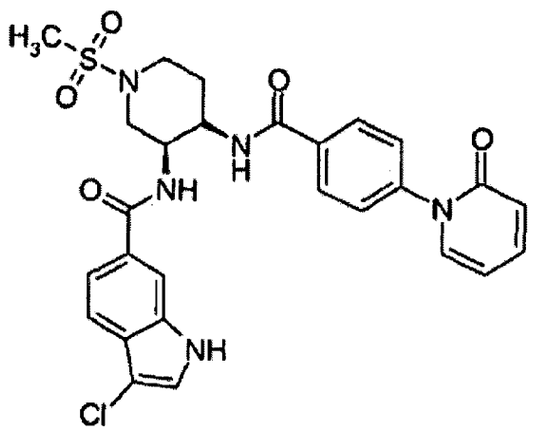
Razaxabán (DPC-906): 1-(3-amino-1,2-bencisoxazol-5-il)-N-(4-{2-[(dimetilamino)-metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida [*J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1729-1744]



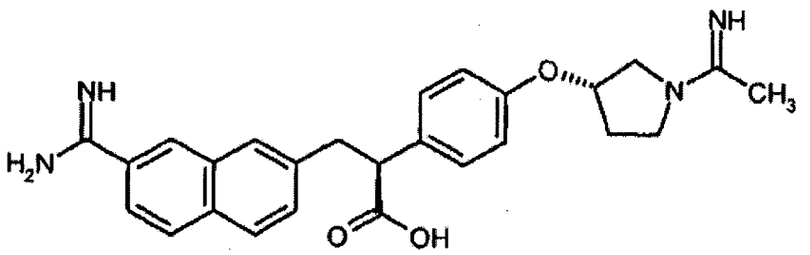
Apixabán (BMS-562247):1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazol[3,4-c]piridin-3-carboxamida [documento 2003/026652, WO 2003/049681]



BMS-691648: 3-Cloro-N[(3S,4R)-1-(metilsulfonil)-4-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)benzoíl]-amino}piperidin-3-il]-1H-indol-6-carboxamida [T. Güngör y col. Drugs Fut 2006, 31(supl. A): resumen P118; documento WO 2004/082687]

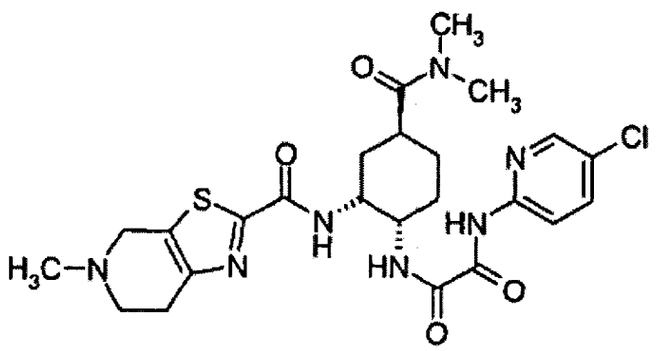


DX-9065a: ácido (2S)-3-{7-[amino(imino)metil]-2-naftil}-2-(4-{[(3S)-1-etanimidoil-pirrolidin-3-il]oxi}fenil)propanoico [T. Nagahara y col. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 1200-1207]



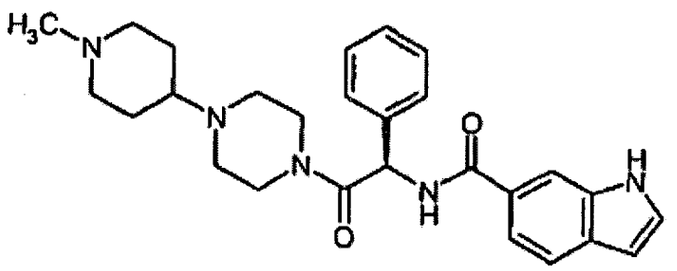
DU-176b [Y. Morishima y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1862 (ASH 2004); T. Fukuda y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1852 (ASH 2004); T. Furugohri y col. *Blood* **2004**, 104, resumen 1851 (ASH 2004)].

N-(5-Cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazol[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil]etanodiamida [documentos US 2005/0020645, WO 2005/47296]

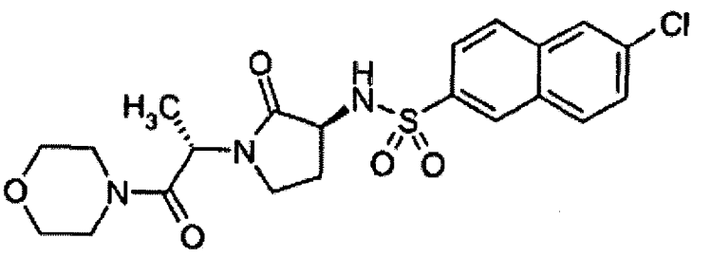


compuestos que se dieron a conocer con el documento US 2005/0020645,

LY517717: N-{(1R)-2-[4-(1-metilpiperdin-4-il)piperazin-1-il]-2-oxo-1-feniletil}-1H-indol-6-carboxamida [documentos WO 2000/76971, WO 2002/100847]



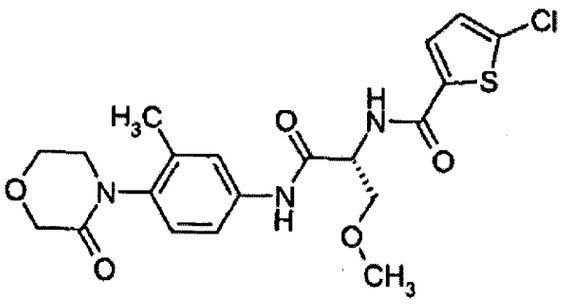
813893 [Proteinase Inhibitor Design – cuarto simposio SCI-RSC, Proteinase **2004**: Strategies for New Medicines (parte I), Londres], 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida [N.S. Watson y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3784; documentos WO 2002/100830; WO 2002/100886]



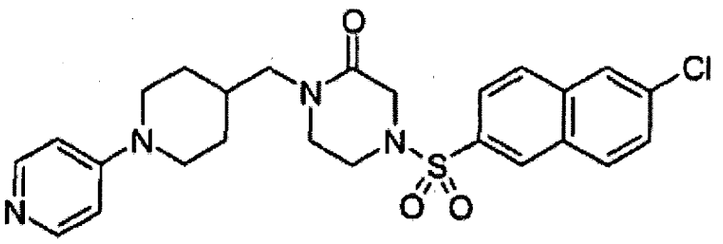
KFA-1982 (profármaco de KFA-1829) [T. Koizumi y col. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* **2003**, 1 supl. 1, P2022],

EMD-503982 [Merck KGaA Annual Report 2006, 48-49],

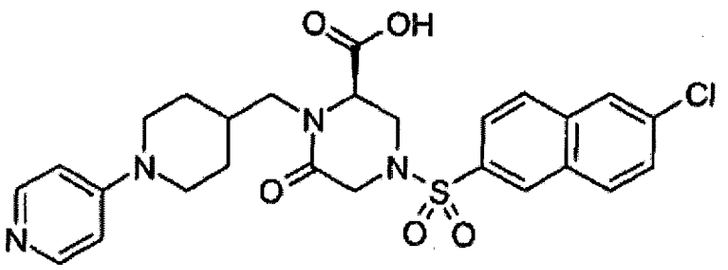
EMD-495235: 5-cloro-N-[(1R)-1-(metoximetil)-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-fenil]amino}-2-oxoetil]tiofen-2-carboxamida [*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5817-5822]



M-55113: 4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-1-[(piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-ona [N. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1237-1244]

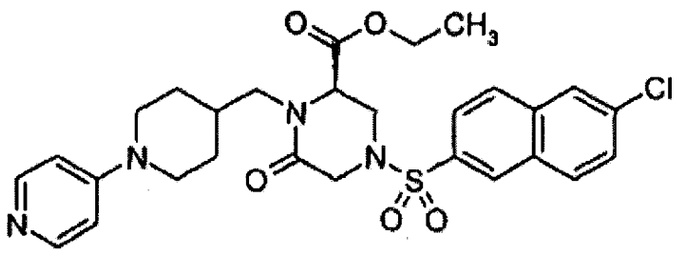


M-55551/M-55555: ácido (2R)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-6-oxo-1-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1187-1194]

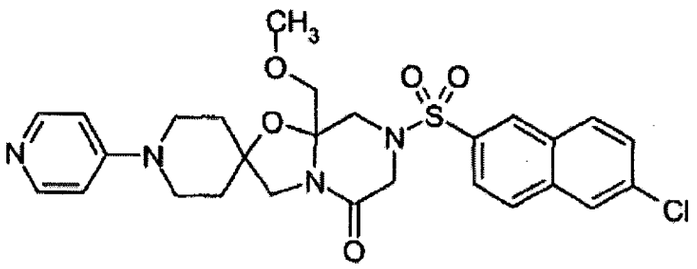


M-55190: éster etílico del ácido (2R)-4-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-6-oxo-i-[(1-piridin-4-ilpiperidin-4-il)-metil]piperazin-2-carboxílico [H. Nishida y col.

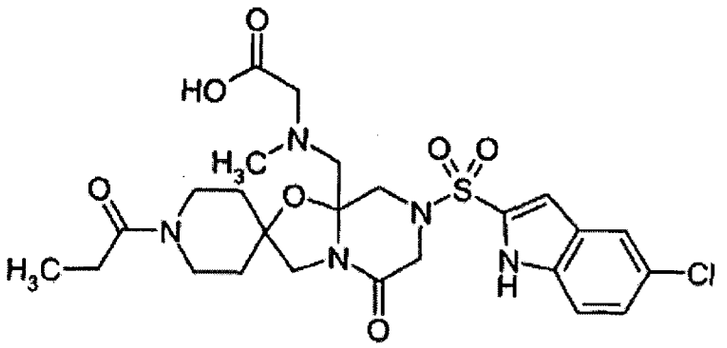
16th int Symp Med Chem, Bolonia, 18 a 22 de Septiembre de **2000**, resumen PA-125]



M-55532: 7-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-8a-(metoximetil)-1'-piridin-4-iltetrahidro-5H-espiro[1,3-oxazol[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-5-ona [H. Nishida y col. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, Agosto 22-26, **2004**, MEDI-251; H. Nishida y col. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 406-412; Dito 459-462]



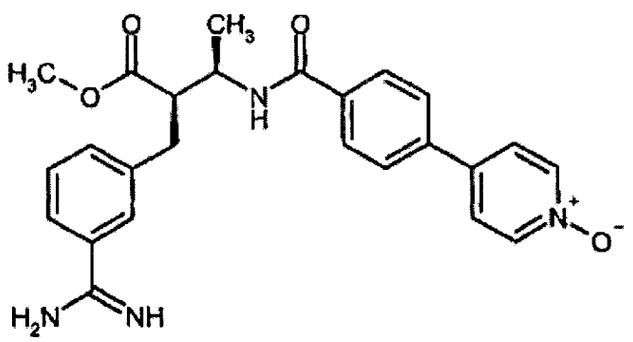
N-({7-[(5-cloro-1H-indol-2-il)sulfonil]-5-oxo-1'-propioniltetrahidro-8aH-espiro[1,3-oxazolo-[3,2-a]pirazin-2,4'-piperidin]-8a-il}metil)-N-metilglicina [documento WO 2006/106804]



PRT54021 [U. Sinha y col. *Blood* **2006**, 108, resumen 907 (ASH 2006); K. Abe y col. *Blood* **2006**, 108, resumen 901 (ASH 2006)],

Compuestos que se dieron a conocer con el documento WO 2006/002099.

Otamixabán (FXV-673, RPR-130673): éster metílico del ácido (2R,3R)-2-{3-[amino(imino)metil]bencil}-3-{[4-(1-oxidopiridin-4-il)benzoil]amino}butanoico [V. Chu y col. *Thrombosis Research* **200**1, 103, 309-324; K.R. Guertin y col. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1671-1674]



AVE3247 [Sanofi Aventis *Company* Presentation, París 2007, 13 de Febrero],

SAR377142 (SSR-7142) [Sanofi Aventis *Company* Presentation, Paris

2007, 13 de Febrero],

HMR-2906 [XVIIth Congress of the International Society for Thrombosis and Haemostasis, Washington D.C., EEUU, 14-21 de Agosto de **1999**; Generating greater value from our products and pipeline. Aventis SA Company Presentation, 05 de Febrero de **2004**],

Idraparinux [Harry T. Büller y col. *Blood*, **2006**, 108, resumen 571 (ASH 2006)] y

Fondaparinux;

- Sustancias que inhiben la agregación de las plaquetas (inhibidores de agregación de las plaquetas, inhibidores de agregación de trombocitos) como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (como, por ejemplo, aspirina), ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix) y prasugrel;
- Antagonistas del receptor de fibrinógeno (antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa) como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofibano, lamifibano, lefradafibano y fradafibano;
- así como antiarritmicos.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente citados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras formas de administración de este tipo son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales,

suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y

momento en el que o intervalo con el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se encuentra limitada por los ejemplos.

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

CCF	cromatografía en capa fina
CDI	carbonildiimidazol
CL-EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
d	doblete (en RMN)
DCI	ionización química directa (en EM)
dd	doblete doble (en RMN)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	día(s)
d.t.	del valor teórico (en rendimiento)

EM	espectroscopia de masas
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, a alta presión
m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
RMN	resonancia magnética nuclear
RP	fase inversa (en HPLC)
RT	temperatura ambiente
R_t	tiempo de retención (en HPLC)
s	singlete (en RMN)
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL-EM y HPLC

Procedimiento 1 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 6,5 min 90% de B → 6,7 min 2% de B → 7,5 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC): Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 µm; eluyente A: 5 ml de ácido perclórico (al 70%)/l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 9 min 0% de B → 9,2 min 2% de B → 10 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30° C; detección

UV: 210 nm

Procedimiento 3 (CL-EM): Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM): Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM): Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3µ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%,

eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM): Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3µ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A → 0,2 min 100% de A → 2,9 min 30% de A → 3,1 min 10% de A → 5,5 min. 10% de A; estufa: 50° C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM): Instrumento EM: Waters ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40º C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 9 (CG-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 µm x 0,25 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60° C; entrada: 250° C; gradiente: 60° C (mantener 0,30 min), 50° C/min → 120° C, 16° C/min → 250° C, 30° C/min → 300°C (mantener 1,7 min).

Procedimiento 10 (CG-EM): Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70° C; entrada: 250° C; gradiente: 70° C, 30° C/min → 310° C (mantener 3 min).

Procedimiento 11 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 40° C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 12 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,1 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 208-400 nm.

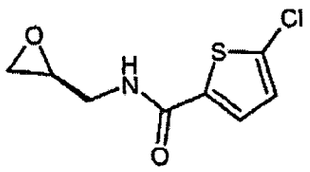
Procedimiento 13 (CL-EM): tipo de equipo EM: Micromass ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 µ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 0,1 min 90% de A → 3,0 min 5% de A → 4,0 min 5% de A → 4,01 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 14 (CL-EM): Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 µ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 1,5 min 10% de A → 2,2 min 10% de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida

Ejemplo 1A

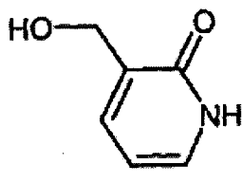
5-Cloro-N-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]tiofen-2-carboxamida



El ejemplo 1A se prepara como se describe en el documento WO 04/101557 (ejemplo 6A).

Ejemplo 2A

3-(Hidroximetil)piridin-2-(1H)-ona



Se adiciona a una suspensión de 10,0 g (71,9 mmol) de ácido 2-hidroxinicotínico en 100 ml de tolueno a temperatura ambiente 23,2 g (144 mmol) de hexametildisilano y 0,781 g (7,19 mmol) de clorotrimetilsilano y se agita durante 30 minutos a 110° C con agitador KPG. Luego se enfría hasta -40° C y se añaden por goteo 22,5 g (158 mmol) de una solución 1 molar de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano a la solución. Se descongela a temperatura ambiente, se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y finalmente se lleva a -10° C con ácido clorhídrico diluido a pH = 4 y se adiciona 500 ml de metanol, de modo que la temperatura no supere -10° C. El residuo formado se separa por filtración, se adiciona al filtrado 100 ml de agua, se agita durante 1 hora a 50° C y se separa el residuo por filtración. Después de

concentrar el filtrado se obtienen 8,55 g (95% del valor teórico) del compuesto deseado.

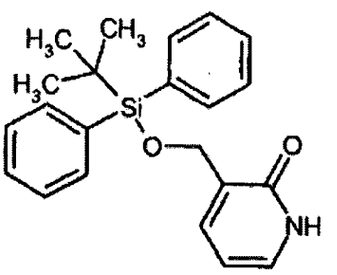
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 11,53 (sa, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,28 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 0,27 min

EM (ESIpos, *m/z*): 148 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 3A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1H)-ona



Se adicionan a 1,00 g (7,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2A en 19 ml de DMF a temperatura ambiente, 0,65 g (9,59 mmol) de imidazol, 2,42 g (8,79 mmol) de t-butildifenilclorosilano y 0,10 g (0,80 mmol) de DMAP y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 180 ml de agua y se ventila durante 3 horas a 0º C. Después de la filtración se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/etildimetilamina 1000:1). Se obtienen 801 mg (27% del valor teórico) del compuesto deseado.

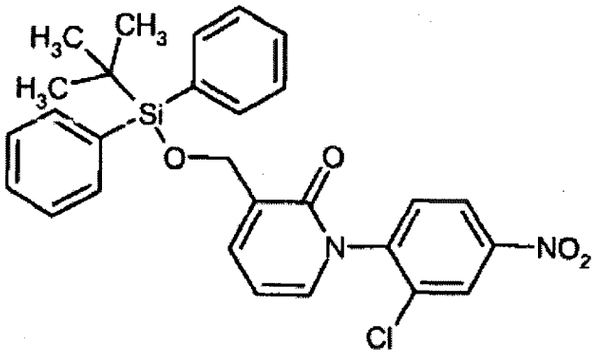
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 11,61 (sa, 1H), 7,69-7,52 (m, 5H), 7,51-7,38 (m, 6H), 7,30 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,27 min

EM (DCI, *m/z*): 364 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se adicionan 1,08 g (2,97 mmol) del compuesto del ejemplo 3A en 21 ml de DMF a 0° C 0,500 g (4,46 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 0,571 g (3,27 mmol) de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno y se agita a temperatura ambiente. Después de 4,5 horas se adicionan 200 ml de agua y luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se separa el disolvente a vacío. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtienen 872 mg (56% del valor teórico) del compuesto deseado.

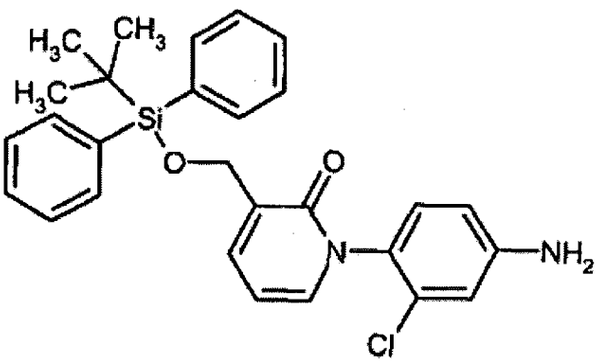
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,52 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68-7,63 (m, 4H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H), 4,56 (sa, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 6,05 min

EM (DCI, *m/z*): 519 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5A

1-(4-Amino-2-clorofenil)-3-({terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2-(1H)-ona



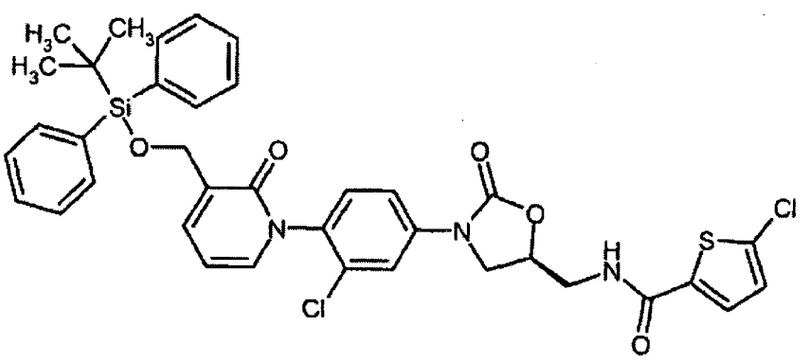
Se disuelven 800 mg (1,54 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 48 ml de THF. Luego se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar posteriormente el producto de reacción (pureza: 95%) sin más purificación.

HPLC (procedimiento 1): Rt = 5,55 min

EM (ESIpos, *m/z*): 489 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6A

N-{[(5S)-3-{4-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-clorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se adiciona a una solución de 789 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 24 ml de acetonitrilo, 386 mg (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 540 mg (2,42 mmol) de perclorato de magnesio. Después de 19 horas a temperatura ambiente se adicionan 193 mg (0,952 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y se agita otras 30 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 523 mg (2,46 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 19 mg (0,09 mmol) de DMAP y se calienta hasta 60° C. Después de 21 horas se diluye con agua, solución de cloruro de sodio saturada acuosa y acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 533 mg (45% del valor teórico) del producto deseado.

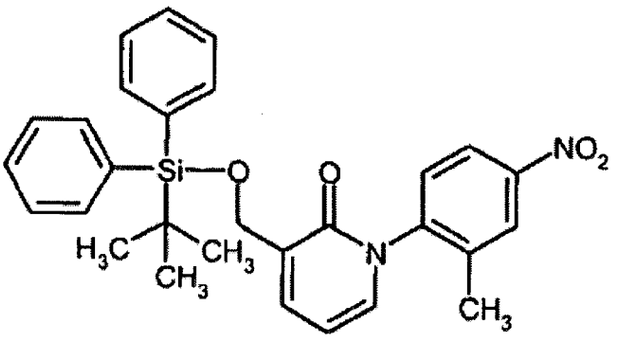
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,70-7,63 (m, 5H), 7,58 (dd, 1H), 7,53-7,38 (m, 8H), 7,19 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,55 (sa, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 6,07 min

EM (ESIpos, *m/z*): 732 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7A

3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se hacen reaccionar 1,50 g (4,13 mmol) del compuesto del ejemplo 3A de forma análoga al ejemplo 4A con 704 mg (4,54 mmol) de 2-fluoro-5-nitrotolueno. Se obtienen 570 mg (28% del valor teórico) del compuesto del título.

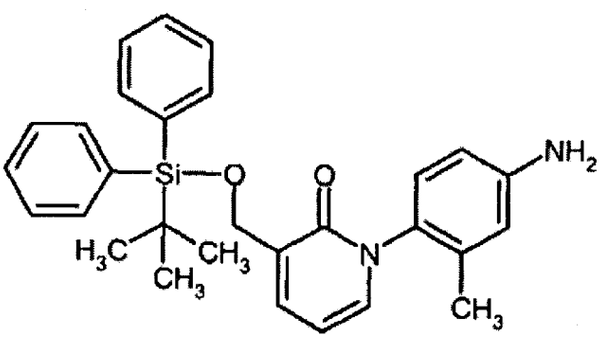
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,29 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,51-7,41 (m, 6H), 6,52 (t, 1H), 4,63-4,51 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4): R_t = 3,39 min

EM (ESIpos, *m/z*): 499 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 555 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 7A en 15

ml de THF, se adicionan 150 mg de paladio sobre carbón activo y se hidrogenan en una atmósfera de hidrógeno a presión normal, hasta que se haya absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador y se obtienen tras concentración a vacío 520 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título.

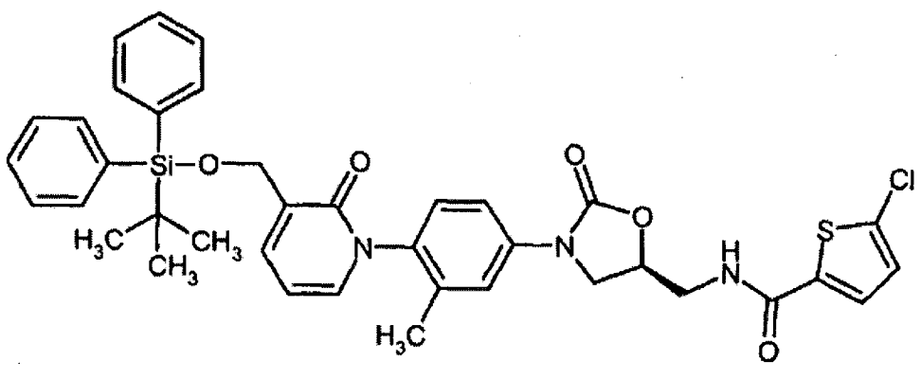
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 7,70-7,63 (m, 5H), 7,51-7,41 (m, 6H), 7,40-7,36 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,47-6,41 (m, 2H), 6,38 (t, 1H), 5,22 (s, ancho, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 5): R_t = 3,20 min

EM (ESIpos, *m/z*): 469 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9A

N-[((5S)-3-{4-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se disuelven 522 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 8A en 10 ml de acetonitrilo y se adicionan a 0º C 266 mg (1,22 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 373 mg (1,67 mmol) de perclorato de magnesio y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 271 mg (1,67 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 14 mg (0,11 mmol) de DMAP, y se calienta

la mezcla de reacción durante 20 horas a 60° C. Se concentra luego a vacío y se añade agua y terc-butilmetiléter. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Se secan y concentran las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 562 mg (71% del valor teórico) del producto deseado.

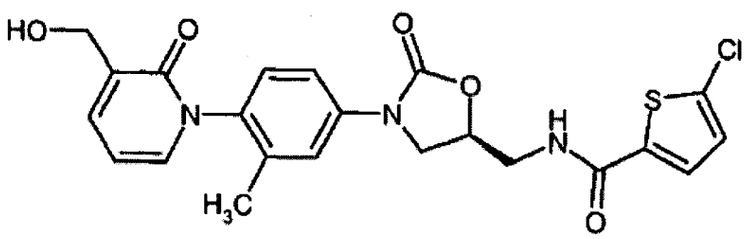
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,74-7,63 (m, 6H), 7,58-7,41 (m, 9H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 4): R_t = 3,39 min

EM (ESIpos, *m/z*): 712/714 (^{35}Cl/^{37}Cl) $(M+H)^+$.

Ejemplo 10A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 530 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 9 ml de THF. Se adiciona 1,5 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF y se deja agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade algo de agua, se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa. Se obtienen 355 mg (93% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,49 (m,

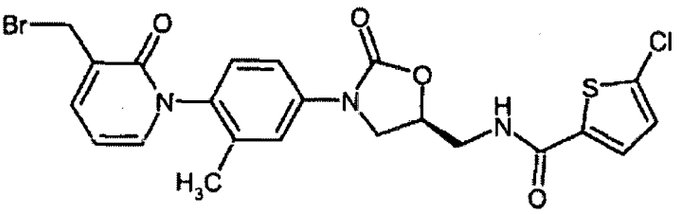
3H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,14 (s, ancho, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,38-4,29 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3): R_t = 1,66 min

EM (ESIpos, *m/z*): 474/476 ($^{35}Cl/^{37}Cl$) $(M+H)^+$.

Ejemplo 11A

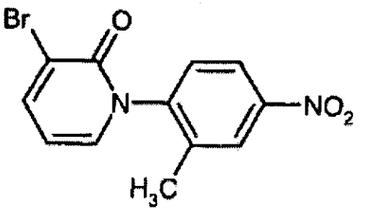
N-{[(5S)-3-[4-[3-(Bromometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se disuelven 50 mg (0,11 mmol) del producto del ejemplo 10A en 1 ml de diclorometano. Se adiciona 0,024 ml (0,32 mmol) de bromuro de tionilo y se deja agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se diluye con 1 ml de metanol y 3 ml de diclorometano y a continuación se libera del disolvente a vacío. Se hace reaccionar el producto bruto sin más purificación.

Ejemplo 12A

3-Bromo-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 44,5 g (280 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona en 750 ml

de dimetilsulfóxido anhidro y se añaden a temperatura ambiente en porciones 33,4 g (298 mmol) de terc-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 hora a esta temperatura, antes de añadirse 38,5 g (280 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno y se calienta la solución de reacción durante 20 horas a 80° C. Se deja enfriar y se diluye cuidadosamente con agua. Se separa el residuo cristalino precipitado por filtración, se lava con algo de agua y se seca a vacío. Se obtienen 62 g (80% del valor teórico) del producto deseado.

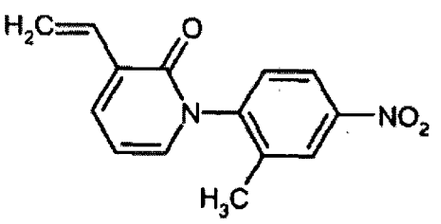
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,34 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,72 min

EM (ESIpos): *m/z* = 309 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13A

1-(2-Metil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 50 g (162 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 700 ml de dioxano anhidro y se adicionan 62 g (194 mmol) de tributilvinil-estaño y 4,7 g (4 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio y se calienta durante 15 horas a reflujo. Se deja enfriar y se filtra sobre tierra de diatomeas. Se lava con acetato de etilo y se concentran los filtrados reunidos a vacío hasta sequedad. Se retira el residuo sobre gel de sílice y se somete a cromatografía en 800 g de gel de sílice con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 27 g (62% del valor teórico) del producto deseado.

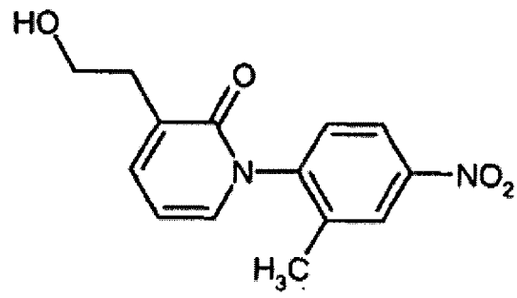
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,35 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,30 (dd, 1H), 2,17 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): R_t = 1,86 min

EM (ESIpos): *m/z* = 257 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14A

3-(2-Hidroxietil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se adicionan a 38 g (148 mmol) del compuesto del ejemplo 13A con enfriamiento en el periodo de 45 minutos una solución de 40 g (326 mmol) de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en 650 ml de tetrahidrofurano. Se agita a esta temperatura durante una hora más, antes de que se adicione una solución de 30 g (747 mmol) de hidróxido de sodio en 740 ml de agua en el periodo de 15 minutos. Se añaden 151 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere 30° C. Después de completar la adición se retira el enfriamiento y se agita otros 30 minutos. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución de 780 g (1,63 mol) de disulfito de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y

se evapora a vacío hasta sequedad. Se extiende el residuo sobre gel de sílice y se somete a cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío. Se obtienen 38 mg (93% del valor teórico) del producto deseado.

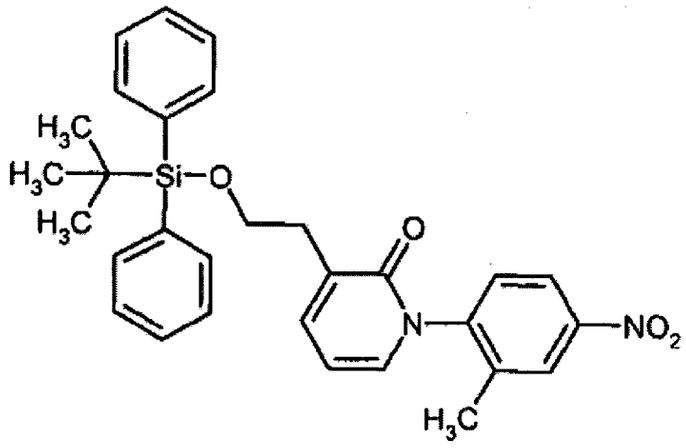
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,33 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,57 min

EM (ESIpos): *m/z* = 275 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15A

3-(2-{[terc-Butil(difenil)silil]oxi}etil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 38 g (138 mmol) del compuesto del ejemplo 14A en 200 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan a 0° C 12,2 g (198 mmol) de imidazol y en porciones 46 g (135 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano. Después de agitar durante la noche se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio, se

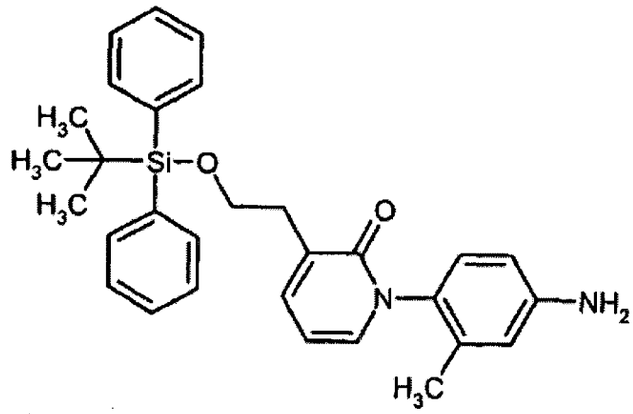
filtra y se evapora a vacío. Se retira el residuo sobre gel de sílice y se somete a cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen producto se reúnen y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 62 g (88% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (procedimiento 5: R_t = 3,18 min

EM (ESIpos): *m/z* = 483 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(2-{[terc-butil(difenil)silil)oxi}etil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 62 g (121 mmol) del compuesto del ejemplo 15A en 2 l de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 46 g (726 mmol) de formiato de amonio y 0,6 g de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 45 minutos se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 36 g (61% del valor teórico) del producto deseado.

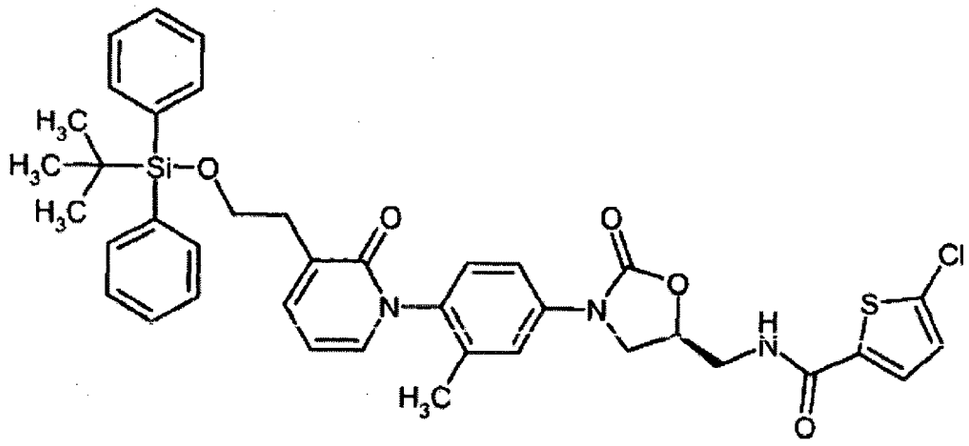
CL-EM (procedimiento 7): R_t = 1,84 min

EM (ESIpos): *m/z* = 221 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17A

N-[((5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metil-

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



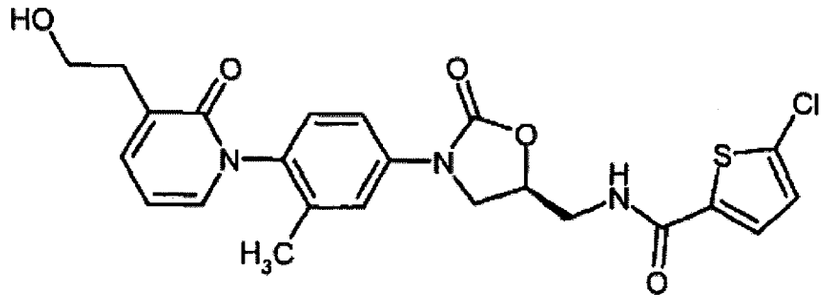
Se disuelven 35,6 g (74,1 mmol) del compuesto del ejemplo 16A en 800 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 19 g (89 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 25 g (110 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 24 mg (148 mmol) de 1,1 carbonildiimidazol y 180 mg (1,4 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 2 horas a reflujo. Se deja enfriar y se separa por destilación el disolvente a vacío. Luego se recoge en acetato de etilo y se lava con agua así como tres veces con solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se retira el residuo en gel de sílice y se somete a cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 46,4 g (84% del valor teórico) del producto deseado.

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 3,31 min

EM (ESIpos): *m/z* = 700 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-tiofen-2-carboxamida



Se adicionan a 43,8 g (60,3 mmol) del compuesto del ejemplo 17A con enfriamiento con hielo, 400 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Se diluye después de 1 h con diclorometano y se separa la fase acuosa a continuación. Se lava dos veces con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra tras filtración a vacío hasta sequedad. Se retira el residuo sobre gel de sílice y se somete a cromatografía con un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19,6 g (66% del valor teórico) del producto deseado.

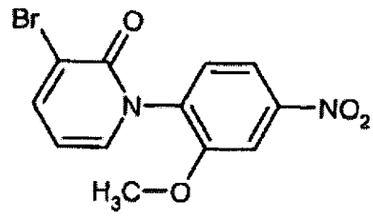
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,87 min

EM (ESIpos): *m/z* = 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19A

3-Bromo-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



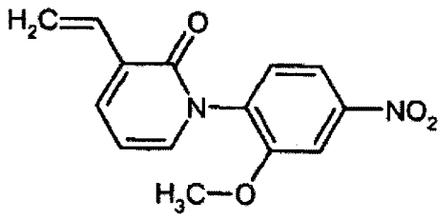
Se disuelven 70 g (403 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona en 1 l de dimetilsulfóxido anhidro y se adiciona a temperatura ambiente 54 g (484 mmol) de terc-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 1 hora a esta temperatura. Se añaden 69 g (403 mmol) de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno y se calienta la solución de reacción durante 20 horas a 80° C. Se diluye cuidadosamente con 5 l de agua. Se separa el sólido precipitado por filtración, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 103 g (72% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,05 (dd, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM (ESIpos): *m/z* = 342 $(M+NH_4)^+$.

Ejemplo 20A

1-(2-Metoxi-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 100 g (308 mmol) del compuesto del ejemplo 19A en 1,4 l de dioxano anhidro y se adicionan 8,9 g (7,7 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio y 117 g (370 mmol) de tributilvinil-estaño. Se

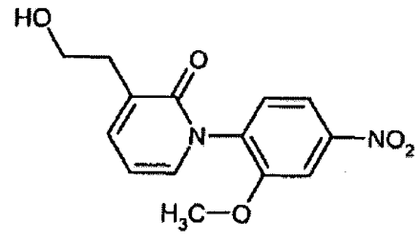
calienta durante 16 horas a reflujo. Luego se deja enfriar y se filtra la solución de reacción en tierra de diatomeas. Se concentran los filtrados a vacío hasta sequedad. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice con uso de un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se adiciona éter de petróleo hasta cristalización. Se separan los cristales por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 37 g (41% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,0 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 6,7 (c, 1H), 6,4 (t, 1H), 6,1 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 3,9 (s, 3H).

EM (ESIpos): *m/z* = 273 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21A

3-(2-Hidroxietil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se adicionan a 37 g (136 mmol) del compuesto del ejemplo 20A a 0° C en el periodo de 45 minutos una solución de 36 g (229 mmol) de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en 600 ml de tetrahidrofurano. Después de una hora más a esta temperatura se adiciona durante 15 minutos una solución de 27 g (680 mmol) de hidróxido de sodio (1 N en agua). Se agita durante 5 minutos antes de que se añadan 120 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supere 30° C. Se retira el enfriamiento y se agita otros 30 minutos. Se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución de 730 g (1,50 mol) de disulfito

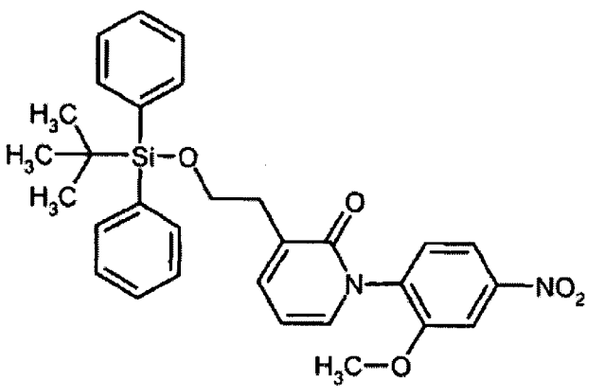
de sodio, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío hasta sequedad. Se extiende el residuo sobre gel de sílice y se somete a cromatografía con uso de un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Para la cristalización se adiciona terc-butilmetiléter. Se separan los cristales por filtración y se seca a vacío. Se obtienen 24 mg (60% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz; DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,35 (t, 1H), 4,6 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,55 (m, 2H) 2,6 (m, 2H).

EM (ESIpos): *m/z* = 291 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22A

3-(2-{[terc-Butil(difenil)silil]oxi}etil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



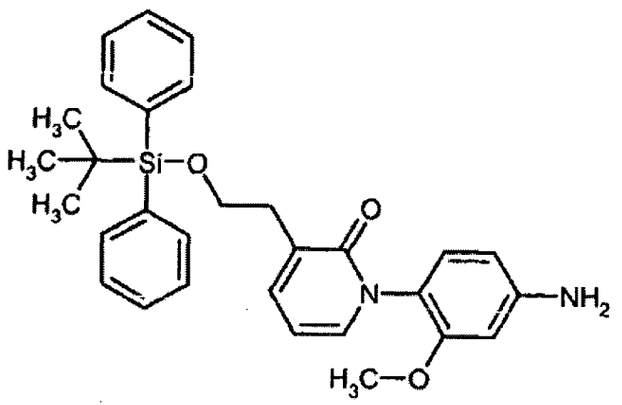
Se disuelven 24 g (81 mmol) del compuesto del ejemplo 21A en 200 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan 7,2 g (106 mmol) de imidazol y 27 g (98 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano. Después de 16 horas se diluye con 1,2 l de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases

orgánicas reunidas dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Para la cristalización se adiciona terc-butilmetiléter y se separan los cristales obtenidos mediante filtración y se seca a vacío. Se obtienen 30 g (67% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,0 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,6-7,5 (m, 5H), 7,5-7,4 (m, 8H), 6,35 (t, 1H), 3,8 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

Ejemplo 23A

1-(4-Amino-2-metoxifenil)-3-(2-{[terc-butil(difenil)silil)oxi}etil)piridin-2(1H)-ona



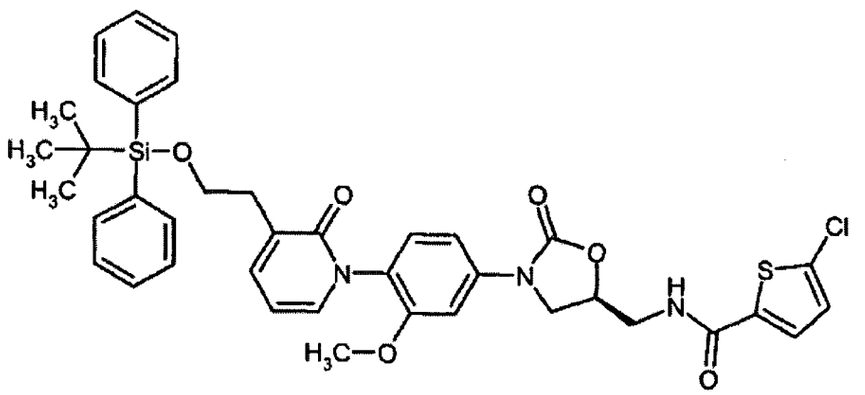
Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 22A en 800 ml de una mezcla 1:1 de etanol y acetato de etilo y se adicionan 18 g (286 mmol) de formiato de amonio y 800 mg de paladio sobre carbón. Se calienta a 80° C. Después de 60 minutos se deja enfriar y se filtra en gel de sílice. Se lava con acetato de etilo y se evapora el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 27 g (98% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 7,6 (m, 4H), 7,4 (m, 6H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,2 (dd, 1H), 6,1 (t, 1H), 5,3 (b, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

EM (ESIpos): *m/z* = 499 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxi-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se disuelven 29 g (58 mmol) del compuesto del ejemplo 23A en 600 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan a 0° C 15 g (69 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden 19 g (87 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionan 19,0 g (116 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 141 mg (1,21 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta a reflujo. Después de 2 horas se deja enfriar y se destila el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua así como tres veces con solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice con uso de un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen producto se reúnen y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 37 g (85% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,5-7,3 (m, 9H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,9

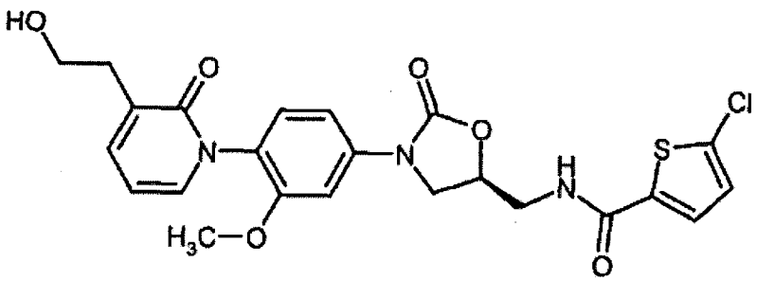
(m, 1H), 3,8 (b, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,0 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 4,53 min

EM (ESIpos): *m/z* = 742 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-tiofen-2-carboxamida

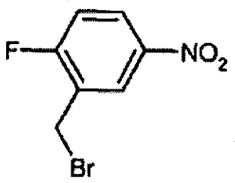


Se disuelven 37 g (49 mmol) del compuesto del ejemplo 24A a 0° C en 313 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Se evapora la solución después de 1 h a vacío y se diluye con diclorometano. Se lava la fase orgánica dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío hasta sequedad. Se retira el residuo en gel de sílice con uso de un gradiente de diclorometano y metanol. Se purifican las fracciones de producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 19 g (78% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 d, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,19 (t, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,53 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 2H).

Ejemplo 26A

2-(Bromometil)-1-fluoro-4-nitrobenceno



Se disuelven 186 g (1,20 mol) de 2-fluoro-5-nitro-tolueno en 1,2 l de tetraclorometano y se adicionan 214 g (1,20 mol) de N-bromosuccinimida. Se añaden 19,7 g (120 mmol) de azodiisobutironitrilo y se calienta a reflujo. Después de 16 horas se deja enfriar, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en 300 ml de diclorometano y se adicionan 300 g de arena de mar. Luego se concentra de nuevo a vacío hasta sequedad y se añade el residuo a una columna de gel de sílice de 1 kg. Se somete a cromatografía con una mezcla 20:1 de ciclohexano y acetato de etilo y se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad. Se cristaliza el residuo con ciclohexano y se seca a vacío. Se obtienen 92 g (32% del valor teórico) del producto deseado.

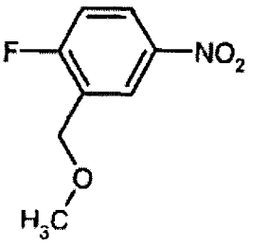
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33-8,27 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 4,62 (s, 2H).

CG-EM (procedimiento 9): R_t = 7,79 min

EM (ESIpos): m/z = 154 $(M-Br)^+$

Ejemplo 27A

1-Fluoro-2-(metoximetil)-4-nitrobenceno



Se disuelven 30 g (128 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 1,3 l de tolueno anhidro y se adicionan 45 g (192 mmol) de óxido de plata (I) y 24,6 g (769 mmol) de metanol anhidro. Se calienta durante 16 horas a 60° C. Luego se deja enfriar, y se filtra en gel de sílice. Se eluye el producto fraccionado con un gradiente de ciclohexano y ciclohexano/acetato de etilo 25:1. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se secan a vacío. Se obtienen 17 g (72% del valor teórico) del producto deseado.

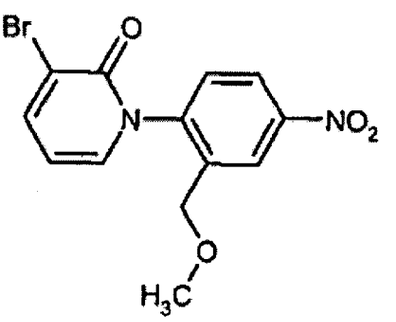
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,41-8,36 (m, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

CG-EM (procedimiento 9): R_t = 6,52 min

EM (ESIpos): m/z = 154 $(M\text{-}OCH_3)^+$

Ejemplo 28A

3-Bromo-1-[2-(metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 38 g (391 mmol) de 3-bromo-2-hidroxipiridina en 1250 ml

de dimetilsulfóxido anhidro y se adicionan en porciones 53 g (469 mmol) de terc-butilato de potasio. Se agita una hora antes de añadirse 72,4 g (391 mmol) del compuesto del ejemplo 27A. Después de completarse la adición se calienta durante 3 horas a 80° C. A continuación se deja enfriar y se agita otras 16 horas a temperatura ambiente. Se enfría luego la solución de reacción a 15° C y se lleva a esta temperatura cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N a pH = 3. Se añaden 4 l de agua y se extrae tres veces con 2 l de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego se concentra a vacío hasta sequedad y para la cristalización se adiciona terc-butilmetiléter. Los cristales se separan por filtración y se secan a vacío. Se obtienen 94 g (71% del valor teórico) del producto deseado.

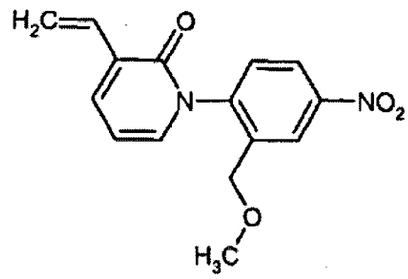
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,34 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,33-7,67 (m, 2H), 6,35 (t, 1H), 4,3 (c, 2H), 3,3 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,88 min

EM (ESIpos): m/z = 339 $(M+H)^+$

Ejemplo 29A

1-[2-(Metoximetil)-4-nitrofenil]-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 94 g (277 mmol) del compuesto del ejemplo 28A en 1,2 l de dioxano anhidro y se adicionan 8 g (6,9 mmol) de tetraquis(trifenilfosfin)paladio

(0). Se adicionan lentamente a temperatura ambiente 105 g (333 mmol) de tributilvinilestaño y se calienta tras finalizar la adición 21 h a reflujo. Se deja enfriar y se filtra la solución de reacción en tierra de diatomeas. Se lava con acetato de etilo y se concentra el filtrado orgánico reunido a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo que queda con diclorometano y se elimina sobre tierra de diatomeas. Se somete a cromatografía en 1,2 kg de gel de sílice con uso de un gradiente de cilohexano y acetato de etilo. Las fracciones que contienen producto se reúnen y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 23 g (29% del valor teórico) del producto deseado.

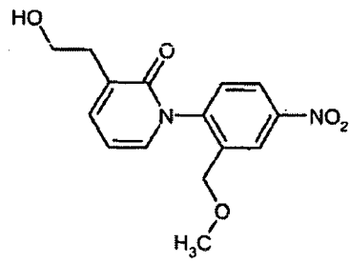
RMN ^{1}H 400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,36 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 3,26 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,07 min

EM (ESIpos): m/z = 387 $(M+H)^+$

Ejemplo 30A

3-(2-Hidroxietil)-1-[2-metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 23 g (80 mmol) del compuesto del ejemplo 29A en 80 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a 5° C. Se añaden en el periodo de 15 minutos 21 g (176 mmol) de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (solución 0,5 M en tetrahidrofurano). Se retira el enfriamiento y se agita otras 2 horas a

temperatura ambiente. Se enfría luego de nuevo a 5° C y se adicionan 400 ml de sosa cáustica 1 N. Después de completar la adición se adiciona a esta temperatura en porciones 81 ml de solución de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de diluir con 500 ml de acetato de etilo se lava para la destrucción de los peróxidos con 32 ml de solución de hidrogenosulfito de sodio al 40%. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa cuatro veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y tras filtración a vacío se concentra hasta sequedad. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice con uso de un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 20 g (77% del valor teórico) del producto deseado.

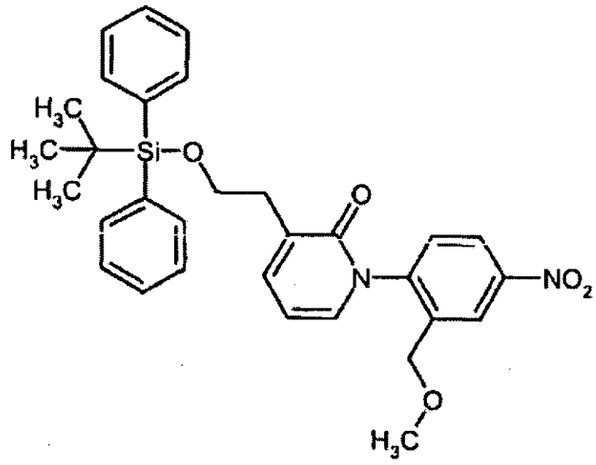
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,36 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,33 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,62 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 1,60 min

EM (ESIpos): *m/z* = 305 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31A

3-(2-{[terc-Butil(difenil)silil]oxi}etil)-1-[2-metoximetil)-4-nitrofenil]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 20 g (65 mmol) del compuesto del ejemplo 30A en 75 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y se adicionan con enfriamiento con hielo en primer lugar 5,3 g (78 mmol) de imidazol y luego en porciones durante 3 minutos 19 g (72 mmol) de terc-butildifenilclorosilano. Se retira el enfriamiento y se agita otras 19 horas a temperatura ambiente. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo y se lava tres veces con agua y dos veces con solución de cloruro de sodio saturada. Luego se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. Se adiciona al residuo terc-butilmetiléter, se separan los cristales obtenidos por filtración y se seca a vacío. Se obtienen 39 g (90% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,35 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,65-7,35 (d, 13H), 6,35 (t, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

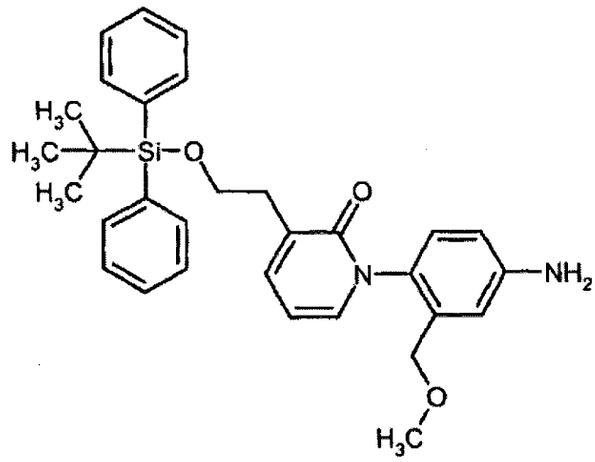
CL-EM (procedimiento 8): R_t = 4,59 min

EM (ESIpos): *m/z* = 543 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32A

1-[4-Amino-2-(metoximetil)fenil]-3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)piridin-2(1H)-

ona



Se disuelven 25 g (48 mmol) del compuesto del ejemplo 31A en 500 ml de acetato de etilo y 500 ml de etanol. Se añaden 18 g (286 mmol) formiato de amonio y 1 g de paladio sobre carbón y se calienta 45 minutos a reflujo. Luego se enfría y filtra la solución de reacción sobre gel de sílice. Se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se obtienen 25 g (100% del valor teórico) del producto deseado.

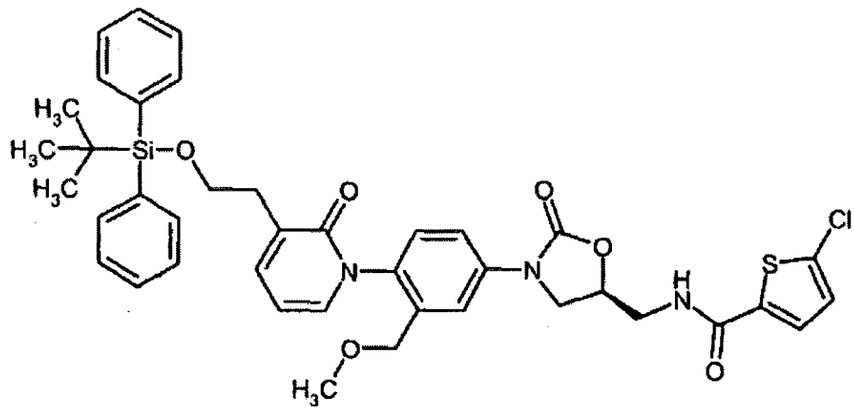
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 7,65-7,20 (m, 12H), 6,79 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,46-5,25 (m, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 3,22 min

EM (ESIpos): *m/z* = 513 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33A

N-{(5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxi-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se disuelven 25 g (47 mmol) del compuesto del ejemplo 32A en 500 ml de acetonitrilo anhidro y se adiciona 15 g (61 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 16 g (71 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente antes de añadir de nuevo 1 g (4,1 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Después de 21 horas se añaden 15,3 g (95 mmol) de carbonildiimidazol y 116 mg (0,65 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta durante 3,5 horas a reflujo. Se separa luego el disolvente a vacío y se recoge el residuo en 800 ml de acetato de etilo. Se lava la solución con agua así como dos veces con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentra a vacío. Se separa el residuo en gel de sílice con uso de un gradiente de ciclohexano y acetato de etilo. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 26,5 g (72% del valor teórico) del producto deseado.

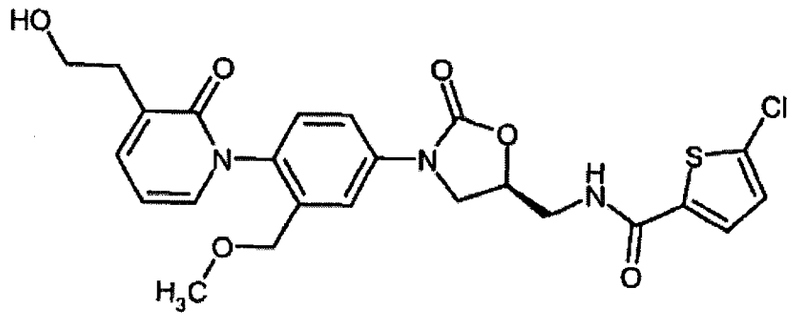
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,00 (t, 1H), 7,73-7,35 (m, 15H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,28-3,80 (m, 6H), 3,62 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,79-2,71 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 3,39 min

EM (ESIpos): *m/z* = 756 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34A

N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxi-metil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se adicionan a 27 g (34 mmol) del compuesto del ejemplo 33A con enfriamiento, 135 ml de ácido clorhídrico 1,25 N en metanol. Se agita adicionalmente durante 45 minutos a esta temperatura. Se lleva en enfriamiento con hielo con sosa cáustica 1 N hasta pH 7 y se extrae la solución fría varias veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora a vacío hasta sequedad y se somete el residuo a cromatografía con un gradiente de diclorometano y metanol en gel de sílice. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 16,4 g (89% del valor teórico) del producto deseado.

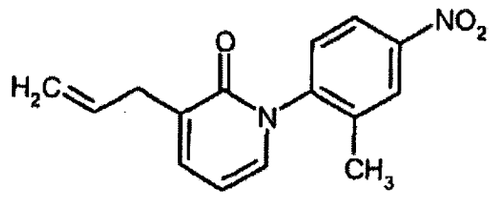
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,89 (t, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,60 (t, 2H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,96 min

EM (ESIpos): *m/z* = 518 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35A

3-Alil-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disponen en un matraz calentado 1,50 g (4,85 mmol) del compuesto del ejemplo 12A, 1,44 g (9,46 mmol) de fluoruro de cesio y 0,56 g (0,48 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfin)-paladio (0) en 30 ml de THF desgasificado. Se añade por goteo una solución de 2,04 g (12,1 mmol) de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en 5 ml de THF desgasificado y se calienta durante la noche a reflujo. Luego se diluye con diclorometano y se adiciona agua. Después de la separación de las fases se extrae tres veces la fase acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y se obtiene 1,18 g (62% del valor teórico) del compuesto del título.

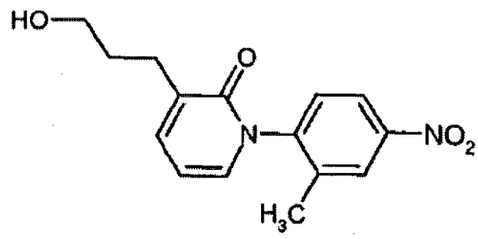
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,31 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,96 (dddd, 1H), 5,16-5,06 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,15 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,05 min

EM (ESIpos): *m/z* = 271 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36A

3-(3-Hidroxipropil)-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se añaden por goteo a 1,00 g (3,70 mmol) del compuesto del ejemplo 35A en 4 ml de THF a 0° C lentamente 18,5 ml (9,25 mmol) de una solución 0,5 molar de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en THF. Después de una hora a temperatura ambiente se enfría de nuevo a 0° C y se añaden por goteo 18,5 ml (18,5 mmol) de una solución 1 molar de hidróxido de sodio en agua. Se agita otros 30 minutos a 0° C y se añade luego 3,24 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% de modo que la temperatura no supera 30° C. Se deja agitar 30 minutos en enfriamiento con hielo y se añade luego acetato de etilo así como a continuación 11 g (40 mmol) de solución de hidrogenosulfito de sodio. La fase orgánica se separa y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y luego se evapora a vacío hasta sequedad. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:4). Se obtiene 1,03 g (83% del valor teórico) del producto deseado.

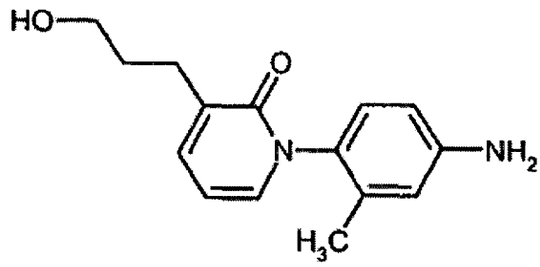
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,31 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,66-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,33 (t, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,46-3,38 (c, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 3,51 min

EM (DCI, *m/z*) = 289 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37A

1-(4-Amino-2-metilfenil)-3-(3-hidroxipiridin-2(1H)-ona



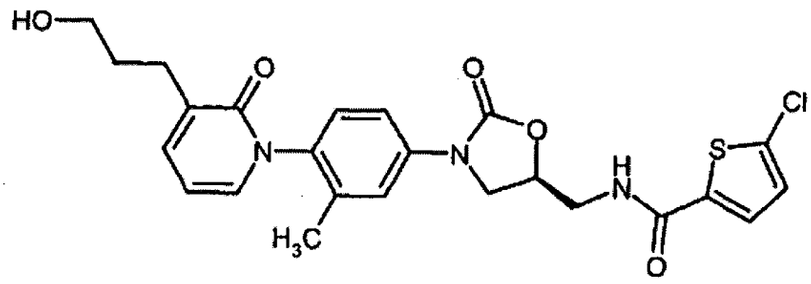
Se disuelven 475 mg (1,65 mmol) del compuesto del ejemplo 36A en 48 ml de THF. Luego se añaden 50 mg (0,05 mmol) de paladio sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra, se lava tres veces con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar el producto de reacción sin más purificación.

HPLC (procedimiento 1): R_t = 2,82 min

EM (DCI, *m/z*): 259 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38A

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-hidroxipropil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 580 mg (2,24 mmol) del compuesto del ejemplo 37A en 12,7 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan 538 mg (2,47 mmol) del compuesto del ejemplo 1A y 751 mg (3,37 mmol) de perclorato de magnesio.

Se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Luego se añaden 437 mg (2,69 mmol) de carbonildiimidazol y 27 mg (0,23 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se calienta durante 18 horas a reflujo. Se añade a continuación a 100 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtienen 175 mg (16% del valor teórico) del producto deseado.

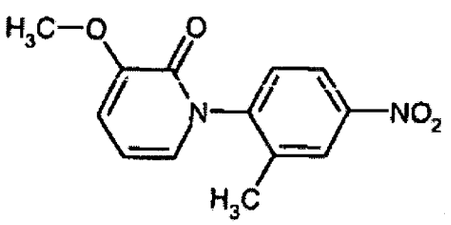
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,42 (ddd, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,67 (ddd, 2H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 3,92 min

EM (DCI, *m/z*): 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39A

3-Metoxi-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 28,5 g (228 mol) de 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en 850 ml de dimetilsulfóxido y se adicionan a temperatura ambiente 31 g (273 mmol) de terc-butilato de potasio. Se agita la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente, antes de añadirse 35 g (228 mmol) de 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenceno y se calienta la solución de reacción durante 20 horas a 80° C.

Se diluye luego cuidadosamente con 1 l de agua y se lleva con ácido clorhídrico 1 N a pH 1-2. Se extrae la solución varias veces con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con agua y solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se lava el sólido obtenido con poco terc-butilmetiléter, se separa por filtración y se seca a vacío. Se obtienen 42,8 g (72% del valor teórico) del compuesto deseado.

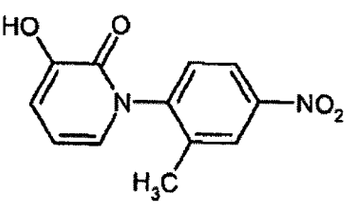
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,35 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 6,95 (dd, 1H), 6,32 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): *m/z* = 261 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40A

3-Hidroxi-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 23,3 g (90 mmol) del ejemplo 39A en 730 ml de diclorometano anhidro y se enfría a 0° C. Se añaden por goteo durante 10 minutos 224 ml (224 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano, antes de agitar otras 1,5 horas a esta temperatura. Se adiciona al preparado 200 ml de agua y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por filtración. Se separa el disolvente a vacío y se lava el sólido obtenido con terc-butilmetiléter y se separa por filtración. Se obtienen 20,1 g (91% del valor teórico) del

compuesto deseado.

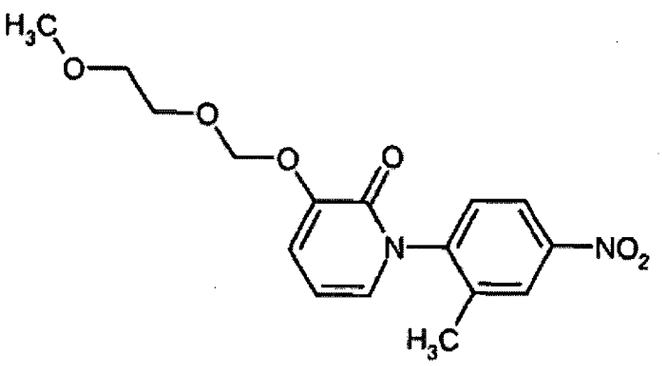
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 2,25 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): *m/z* = 246 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41A

3-[(2-Metoxietoxi)metoxi]-1-(2-metil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 10,0 g (41 mmol) del ejemplo 40A en diclorometano anhidro y se adicionan 13,6 g (89 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Se añade a esta solución a 25° C lentamente en porciones 8,6 g (69 mmol) de 1-(clorometoxi)-2-metoxietano. Después de una hora más se filtra la solución en gel de sílice y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtienen 20,1 g (91% del valor teórico) del compuesto deseado.

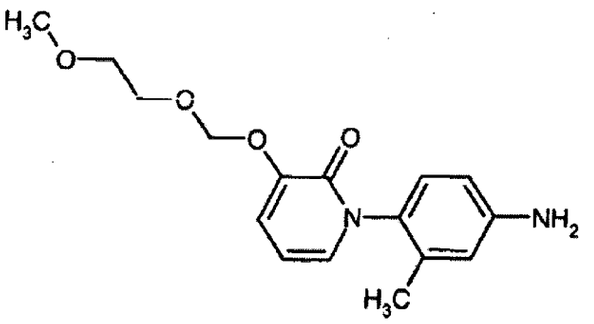
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,32 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,3 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,79 min

EM (ESIpos): *m/z* = 335 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42A

1(4-Amino-2-metilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 12 g (36 mmol) del ejemplo 41A en 1,2 l de una mezcla de acetato de etilo y etanol y se adicionan 0,1 equivalentes de paladio sobre carbón y 11,3 (180 mmol) de formiato de amonio. Se calienta dos horas a 80° C. Se deja enfriar, se filtra sobre gel de sílice y se separa el disolvente a vacío. Se obtiene 10,6 g (88% del valor teórico) del compuesto deseado).

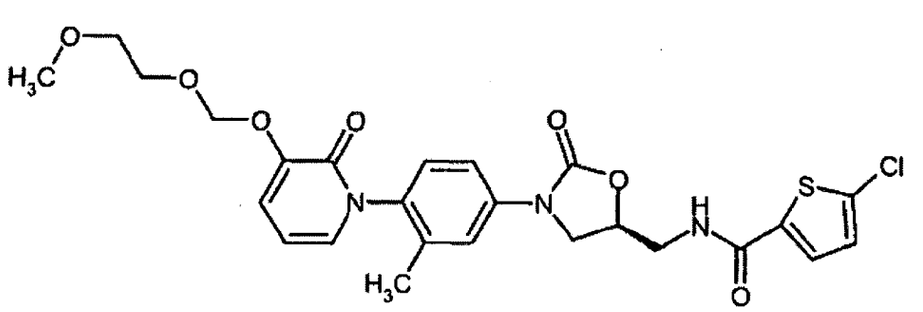
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 7,12-7,05 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,51-6,42 (m, 2H), 6,17 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,10 min

EM (ESIpos): *m/z* = 305 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-[(2-metoxietoxi)metoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 9,2 g (30 mmol) del ejemplo 42A en 580 ml de acetonitrilo y se enfría a 0° C. Se añaden a esta temperatura 7,3 g (34 mmol) del ejemplo 1A y luego se agita otros 10 minutos. Se adiciona 10,2 g (46 mmol) de perclorato de magnesio, se retira el enfriamiento y se agita otras 17 hors. Luego se añaden 14,8 g (91 mmol) de carbonildiimidazol y 0,37 g (3 mmol) de N,N-4-dimetilaminopiridina y se calienta durante 4 horas a 60° C. Se agita tras enfriar otras 16 horas a temperatura ambiente y luego se evapora a vacío hasta sequedad. Se adiciona al residuo ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo y se agita vigorosamente. Después de 15 minutos se separan las fases, se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas. Después de lavar con solución de cloruro de sodio saturada se seca y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtiene 17,2 g (95% del valor teórico) del compuesto deseado.

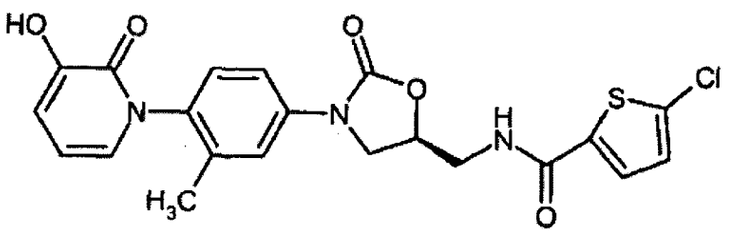
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,20 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,24 (t, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,52-3,25 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 3H), 1,91 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): R_t = 2,13 min

EM (ESIpos): *m/z* = 548 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44A

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 18 g (33 mmol) del ejemplo 43A en 50 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 3 horas, antes evaporarse a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo (22,3 g) en porciones de 2 g cada una en 8,5 ml de dimetilsulfóxido respectivamente y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se purifican las fracciones de producto se libera de acetonitrilo y se separan los cristales generados por filtración. Se extrae el filtrado con acetato de etilo, se purifican las fases de acetato de etilo y se lavan con solución de cloruro de sodio saturada, se seca y se evapora a vacío. Se reúne el residuo con los cristales y se seca a vacío. Se obtienen 9,95 g (65% del valor teórico) del compuesto deseado.

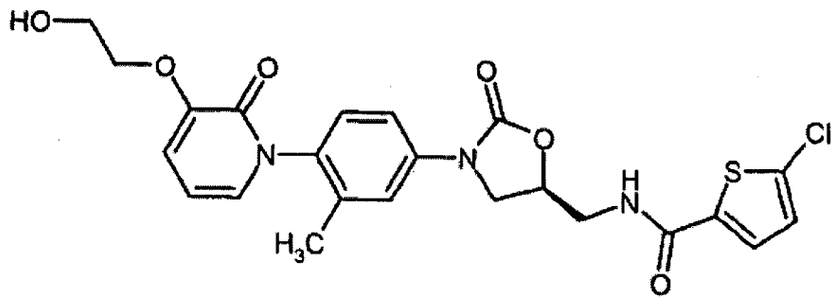
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,2 (sa, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,04 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 4): R_t = 2,09 min

EM (ESIpos): *m/z* = 460 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 2,0 g (4,35 mmol) del ejemplo 44A en 9 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 3,6 g (26,1 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 30 minutos. Se diluye con otros 3 ml de N,N-dimetilformamida anhidra, se adicionan 3,1 g (13,05 mmol) de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano y se calienta durante 7 horas a 60° C. Se deja enfriar, se filtra y se purifica con HPLC preparativa con un gradiente de agua/acetonitrilo. Se evaporan las fracciones de producto a vacío hasta sequedad y se seca el residuo a vacío. Se obtienen 1,17 g (53% del valor teórico) del compuesto deseado.

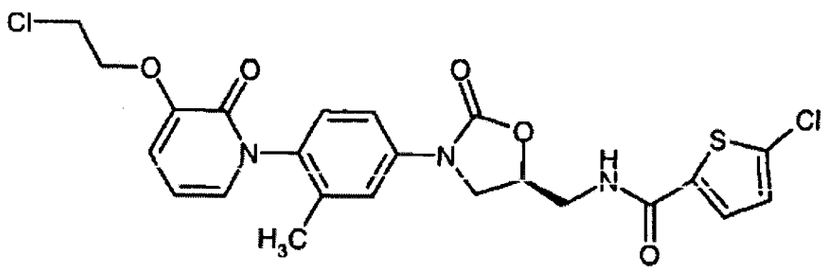
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,00 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 3,75-3,70 (m, 3H), 3,61 (t, 2H), 2,0 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 5): R_t = 1,93 min

EM (ESIpos): *m/z* = 504 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46A

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 4,5 g (7,5 mmol) del ejemplo 44A y 1,4 g (9,8 mmol) de bromuro de 2-cloroetilo en 45 ml de N,N-dimetilformamida absoluta y se adicionan 3,1 g (22,6 mmol) de carbonato de potasio. Se reparte la reacción en tres viales de reacción y se agita a 80° C durante 40 minutos en el microondas (300 W). Se añaden a los viales de reacción enfriados en tres porciones en total 1,4 g (9,8 mmol) de bromuro de 2-cloroetilo y se agita durante otros 60 minutos a 80° C en el microondas (300 W). Se adiciona agua a la reacción, se extrae con diclorometano y se lava la fase orgánica separada con ácido clorhídrico 1 N y cloruro de sodio saturada. Se seca la fase de diclorometano sobre sulfato de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente por destilación en el evaporador rotativo. Luego se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice 60 con el eluyente diclorometano / acetonitrilo 10/1 y se lava con diclorometano / metanol 10/1. Se concentran las fracciones que contienen producto hasta sequedad. Después de purificar mediante HPLC de fase inversa preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua se obtienen 1,4 g de producto (35% del valor teórico).

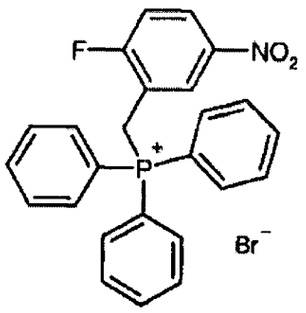
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,32-4,17 (m, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,31 min, 2,36 min

EM (ESIpos): *m/z* = 522 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47A

Bromuro de (2-fluoro-5-nitrobencil)(trifenil)fosfonio

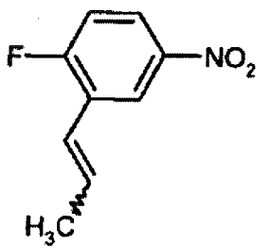


Se disuelven 20 g (85,5 mmol) del compuesto del ejemplo 26A en 250 ml de tolueno anhidro y se adicionan 22,4 g (85,5 mmol) de trifenilfosfina. Se calienta la solución durante 16 horas a reflujo, precipitando un residuo. Se enfría y filtra el precipitado. Después de lavar con dietiléter se seca a vacío. Se obtienen 39 g (92% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,30-8,23 (m, 1H), 7,98-7,88 (m, 4H), 7,81-7,70 (m, 12H), 7,45 (t, 1H), 5,32 (d, 2H).

Ejemplo 48A

1-Fluoro-4-nitro-[prop-1-en-1-il]benceno



Se añaden por goteo a 10° C a una solución de 13,5 g (27,3 mmol) del

compuesto del ejemplo 47A en 145 ml de dioxanos, 5,99 (32,7 mmol) de bis(trimetilsilil)amida sódica. Se agita durante 1 hora a esta temperatura. Luego se añade una solución de 2,40 g (54,5 mmol) de acetaldehído en 5 ml de dioxano y se agita la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se adicionan 400 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano y se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio y a continuación filtración se separa el disolvente a vacío. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 40:1). Se obtienen 5,2 g (100% del valor teórico) del producto deseado como mezcla de isómeros E/Z.

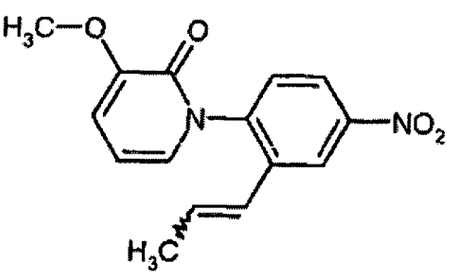
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,47-8,05 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 1H), 6,70-6,05 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 3H).

CG-EM (procedimiento 10): R_t = 2,64 y 2,70 min

EM (ESIpos): m/z = 181 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49A

3-Metoxi-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-il}fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 14,0 g (111,9 mmol) de 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en 350 ml de dimetilsulfóxido, se adicionan 15,4 g (134,5 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Se añaden a la mezcla de reacción 20,2 g (111,9 mmol) del ejemplo 48A. Se calienta a 80° C y se agita durante 12 horas a la temperatura. Se ajusta la reacción con 150 ml de ácido clorhídrico 1 N con ligera enfriamiento hasta pH 3, se diluye con 800 ml de agua, se extrae con diclorometano y se lava la fase orgánica sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada. A continuación se seca la fase de diclorometano sobre sulfato de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente por completo en el evaporador rotativo. Se obtienen del residuo tras recristalización con terc-butilmetiléter 17,9 g de producto (45% del valor teórico).

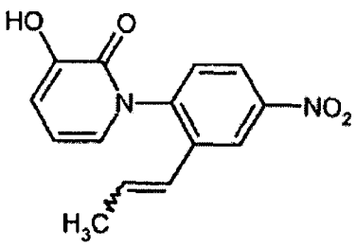
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,50 (d, 0,75H), 8,17 (dd, 0,25H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,17 (d, 0,25H), 7,57 (m, 0,75H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (dd, 0,75H), 6,91 (d, 0,25H), 6,59 (m, 0,75H), 6,35-6,23 (m, 1H), 6,09-5,85 (m, 1,25H), 3,78 (s, 2,25H), 3,75 (s, 0,75H), 1,81 (dd, 2,25H), 1,73 (dd, 0,75H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 2,75 min, 2,79 min

EM (ESIpos): *m/z* = 273 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50A

3-Hidroxi-1-{4-nitro-2-[prop-1-en-1-il]fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 17,8 g (50,6 mmol) del ejemplo 49A en 300 ml de diclorometano. Se añaden por goteo a la solución enfriada con hielo 31,7 g (126,5 mmol) de tribromuro de boro, disuelto en 100 ml de diclorometano, y se agita durante 1,5 horas a 0° C. Se añade hielo a la reacción en agitación.

Luego se diluye con agua y a continuación se extrae varias veces con diclorometano / metanol 10/1 y cloroformo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente por destilación en el evaporador rotativo. Del residuo se obtienen tras recristalización con terc-butilmetiléter/diclorometano (10/1) 9,4 g de producto (67% del valor teórico).

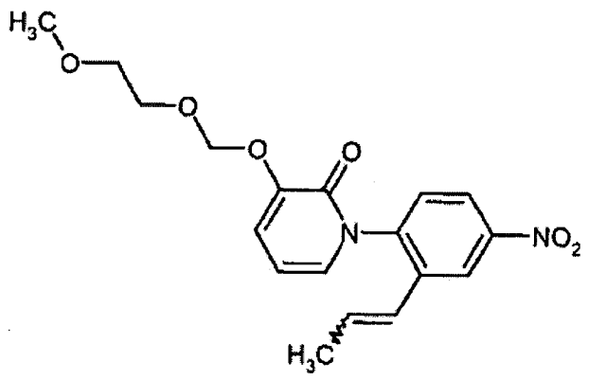
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,43 (sa, 1H), 8,50 (d, 0,75H), 8,27 (dd, 0,25H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,19 (d, 0,25H), 7,59 (m, 0,75H), 6,99 (dd, 1H), 6,85 (d, 0,75H), 6,81 (m, 0,25H), 6,58 (m, 0,75H), 6,31-6,19 (m, 1H), 6,11-5,85 (m, 1,25H), 1,81 (dd, 2,25H), 1,73 (dd, 0,75H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,78 min

EM (ESIpos): *m/z* = 287 $(M+H)^+$.

Ejemplo 51A

3-[(2-Metoxietoxi)metoxi]-1-{4-amino-2-[prop-1-en-1il]fenil}piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 15,0 g (48,9 mmol) del ejemplo 50A en 700 ml de diclorometano y se adicionan 16,4 g (107 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Se añade por goteo a la mezcla enfriada con agua una solución de 100 ml de diclorometano y 10,4 g (83,2 mmol) de 1-

(clorometoxi)-2-metoxietano y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Para el procesamiento se añade la solución de reacción directamente sobre gel de sílice 60 y se somete a cromatografía con un gradiente de eluyente de ciclohexano y acetato de etilo (2/1 → 1/2). Se obtienen 9,6 g (43% del valor teórico).

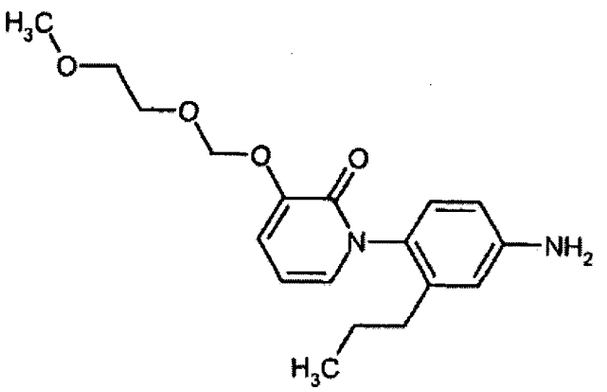
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,50 (d, 0,5H), 8,27 (dd, 0,25H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,19 (d, 0,5H), 7,59 (m, 0,5H), 7,23-7,10 (m, 2H), 6,58 (m, 0,5H), 6,85-6,25 (m, 1H), 6,60-5,85 (m, 1,5H), 5,28 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,80 (dd, 1,5H), 1,72 (dd, 1,5H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,09 min

EM (ESIpos): *m/z* = 361 $(M+H)^+$.

Ejemplo 52A

1-(4-Amino-2-propilfenil)-3-[(2-metoxietoxi)metoxi]piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,9 g (7,0 mmol) del ejemplo 51A en una mezcla de 56 ml de acetato de etilo y 35 ml de etanol y se adicionan sucesivamente 2,2 g (35,0 mmol) de formiato de amonio y una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10%. Se agita la reacción durante 2 horas a 80° C. Para el procesamiento se filtra la suspensión enfriada en gel de sílice 60, se lava con etanol y se

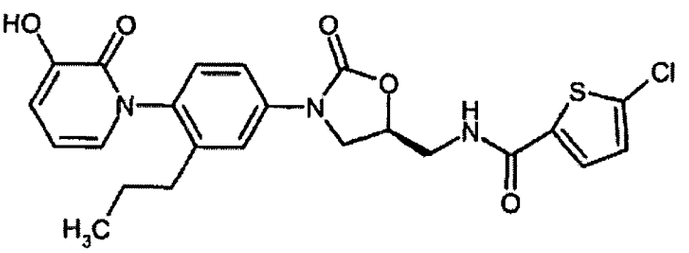
concentra el filtrado en el evaporador rotativo hasta sequedad. Se disuelve el residuo con una mezcla de 56 ml de acetato de etilo y 35 ml de etanol y se adiciona 2,2 g (35,0 mmol) de formiato de amonio así como una cantidad catalítica de paladio sobre carbón al 10%. Se reduce el producto de partida por completo con un tiempo de reacción de 24 horas y una temperatura de 80° C. De nuevo se filtra la suspensión enfriada en gel de sílice 60, se eluye con etanol y se separa por completo el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 3,0 g de producto bruto.

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,73 min, 1,81 min

EM (ESIpos): *m/z* = 333 $(M+H)^+$.

Ejemplo 53A

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 3,0 g (9,0 mmol) del ejemplo 52A en 125 ml de acetonitrilo. Se adiciona a la solución enfriada con hielo 2,6 g (9,9 mmol) del ejemplo 1A, se agita durante 10 minutos y a continuación se añaden en porciones 3,0 g (13,5 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y se adiciona luego 4,4 g (27,1 mmol) de 1,1-carbodiimidazol y 0,1 g (0,9 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Después de 4 horas a 60° C se filtra la suspensión, se lava el residuo del filtro con acetonitrilo y se concentra el filtrado

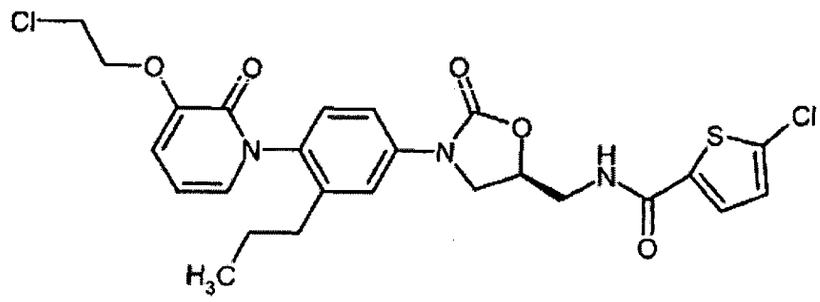
en el evaporador rotativo hasta sequedad. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se extrae con 50 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae la fase de ácido acuosa varias veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada. A continuación se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente en evaporador rotativo completamente. Después de purificación fina sobre HPLC de fase inversa preparativa con mezcla de acetonitrilo/agua se obtienen 1,1 g (19% del valor teórico) de producto.

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 3,26 min

EM (ESIpos): *m/z* = 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54A

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 241 mg (0,50 mmol) del ejemplo 53A y 270 mg (1,4 mmol) de 1-cloro-2-yodoetano en 9 ml de N,N-dimetilformamida y se adicionan 131 mg (0,90 mmol) de carbonato de potasio. Se agita la reacción durante 4 horas a 60° C. Para el procesamiento se añade agua a la suspensión y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica separada sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y solución de cloruro de sodio saturada, a continuación se seca

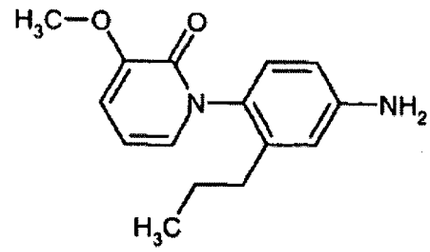
sobre cloruro de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa completamente el disolvente en el evaporador rotativo. Después del secado del residuo a vacío se obtienen 30 mg (12% del valor teórico).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,36 min

EM (ESIpos): *m/z* = 550 $(M+H)^+$.

Ejemplo 55A

1-(4-Amino-2-propilfenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 27,0 g (87,7 mmol) del ejemplo 49A en 702 ml de acetato de etilo y 441 ml de etanol, se adicionan 16,6 g (263 mmol) de formiato de amonio y 0,093 g (0,09 mmol) de paladio/carbón (al 10%) y se agita durante 16 horas a 80° C. Debido a que la reacción es incompleta se añaden 5,5 g (87 mmol) de formiato de amonio y 0,03 g (0,03 mmol) de paladio sobre carbón (al 10%). Después de otras 16 horas de agitación a 80° C se añaden de nuevo estas cantidades y se agita durante 16 horas a 80° C. Para el procesamiento se lleva la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se vierte sobre una placa filtrante con gel de sílice. Se lava con etanol, se concentra el filtrado a vacío y se somete a cromatografía el residuo en gel de sílice 60 con un gradiente de diclorometano y metanol (100/1 → 30/1). Se obtienen 17,3 g de producto que sin embargo contienen señales en el espectro de RMN ^1H para el producto intermedio que contiene enlace doble. Se disuelve el material impuro por tanto en 360 ml de acetato de etilo y 226 ml de etanol, se adicionan 12,8 g

(202 mmol) de formiato de amonio y 0,072 g (0,07 mmol) de paladio/carbón (al 10%) y se agita durante 36 horas a 80° C. Después de enfriar se filtra en una placa filtrante con gel de sílice, se lava con etanol y se concentra a vacío. Se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice 60 con un gradiente de diclorometano y metanol (100/1 →10/1). Se obtienen 8,35 g de producto (47% del valor teórico).

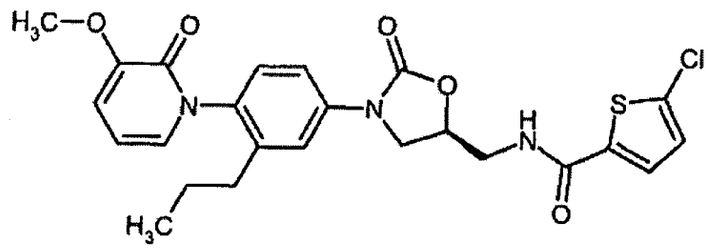
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,15 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (t, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 0,76 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,53 min

EM (ESIpos): *m/z* = 259 $(M+H)^+$.

Ejemplo 56A

5-Cloro-N-({(5S)-3-{4-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 1,00 g (3,87 mmol) del ejemplo 55A en 23,5 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan 926 mg (4,26 mmol) del ejemplo 1A y 1,30 g (5,81 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 1,57 g (9,68 mmol) de carbonildiimidazol y 47 mg (0,38 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se agita durante 4 horas a 60° C y luego durante 18 hora a temperatura ambiente. A

continuación se diluye con 300 ml de agua y 150 ml de acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se concentran a vacío y se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 20:1). Se obtienen 1,81 g (92% del valor teórico) del producto deseado.

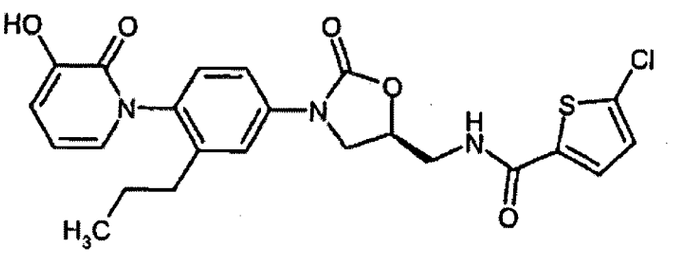
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (dd, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,19 min

EM (ESIpos, m/z) = 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 57A

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-(3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 1,79 g (3,36 mmol) del ejemplo 56A en 104 ml de diclorometano anhidro y se enfría hasta 78° C. Se añaden por goteo a esta temperatura 28,5 ml (28,5 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 N en diclorometano de modo que la temperatura no superase -65° C. Se agita durante 2 horas a -78° C y luego durante 1 hora temperatura ambiente, antes de añadirse cuidadosamente sobre 200 ml de solución de hidrogenocarbonato

de sodio acuosa saturada. Tras la separación de fases se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtienen 1,75 g (97% del valor teórico) del compuesto del título.

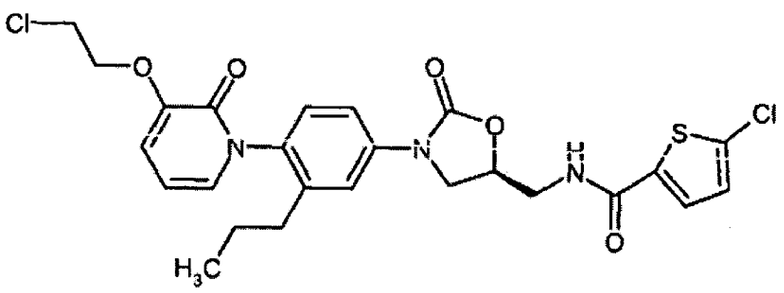
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,21 (s, 1H), 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,19 (dd, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,62 (dd, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,21 min

EM (DCI): m/z = 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58A

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-propilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 1,70 g (3,48 mmol) del ejemplo 57A y 2,49 g (17,4 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en 55 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se adiciona a la solución 2,27 g (6,96 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 2 horas a 60° C. Luego se añaden 500 ml de agua, 100 ml de solución de cloruro de sodio acuosa y 200 ml de terc-butilmetiléter y 200 ml de acetato de etilo. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa dos veces con 200

ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas sucesivamente con sosa cáustica 1 N y solución de cloruro de sodio saturada, a continuación se seca sobre sulfato de sodio, se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente completamente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 40:1). Se obtienen 1,78 g (85% del valor teórico) del producto deseado.

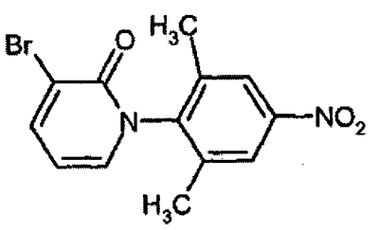
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,61 (dd, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,44 min

EM (ESIpos): m/z = 550 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59A

3-Bromo-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,81 g (16,1 mmol) de 3-bromopiridin-2-(1H)-ona (O.S. Tee, M. Pavent. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4142-4146) en 100 ml de DMF. Se enfría 0° C y se adiciona 2,71 g (24,2 mmol) de terc-butilato de potasio. Se retira el baño de hielo y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 3,00 g (17,7 mmol) de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenceno y se agita durante 18 horas a 80° C y durante 36 horas a 100° C y durante 18 horas a 120° C. Luego se añade sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo.

Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtiene 2,04 g (38% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,19 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,43 (t, 1H), 2,11 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,13 min

EM (ESIpos, m/z): 323 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 150 g (750 mmol) de 3-bromopiridin-2(1H)-ona (O.S. Tee, M. Pavent. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4142-4146) y 207 g (1,50 mol) de carbonato de calcio en 2,9 l de dimetilsulfóxido y se calienta a 120° C. Se agita a esta temperatura una solución de 317 g (750 mmol) de 1-flujoro-2,5-dimetil-4-nitrobenceno en 700 ml de dimetilsulfóxido en el transcurso de 60 minutos y se agita durante 3,5 horas a 120° C. Después de enfriar se agita la solución de reacción en una mezcla de agua/ácido clorhídrico. Se extrae con acetato de etilo, se separan las fases y se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas a continuación con agua. Se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Después de concentrar a vacío se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano, luego acetato de etilo/diclorometano 1:20). Se reúnen las fracciones que contienen producto, se separa el disolvente y se agita el residuo en dietiléter. Se obtiene 112 g (46% del valor teórico) del compuesto deseado.

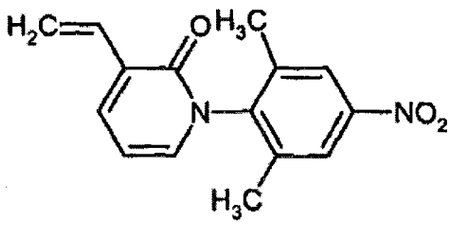
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,19 (s, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,43 (t, 1H), 2,11 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 1,59 min

EM (ESIpos, m/z): 323 $(M+H)^+$.

Ejemplo 60A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-vinilpiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,00 g (6,19 mmol) del compuesto del ejemplo 59A en 31 ml de dioxano anhidro y se adicionan 2,36 g (7,42 mmol) de tributilvinil-estaño y 143 mg (0,124 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se agita durante 5 horas a 100° C. Se deja enfriar y se filtra en tierra de diatomeas. Se lava tres veces con acetato de etilo y se concentran los filtrados reunidos a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 846 mg (51% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,17 (s, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,25 min

EM (ESIpos, m/z): 271 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 132 g (408 mmol) del compuesto del ejemplo 59A (síntesis alternativa) en 1,27 l de dioxano anhidro y se adicionan 136 g (428 mmol) de tributilvinil-estaño y 9,44 (8,17 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y se agita durante 4 horas a 100° C. Se enfría y filtra en tierra de diatomeas. Se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano y

se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 9:1, luego 8:2, luego 7:3). Se reúnen las fracciones que contienen producto, se separa el disolvente y se agita el residuo en éter de petróleo/dietiléter (10:1). Se obtienen 83 g (75% del valor teórico) del producto deseado.

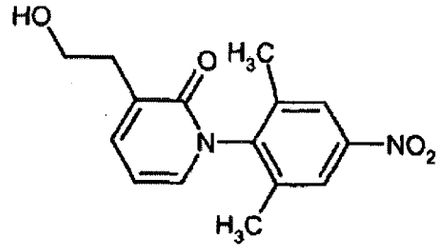
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,17 (s, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 2,10 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 13): R_t = 1,70 min

EM (ESIpos, m/z): 271 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-(2-hidroxietil)piridin-2(1H)-ona



Se adicionan a 800 mg (2,96 mmol) del compuesto del ejemplo 60A en enfriamiento con hielo una solución de 902 mg (7,40 mmol) de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en 14,8 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, luego se enfría hasta 0° C y se adiciona una solución acuosa de 591 mg (14,8 mmol) de hidróxido de sodio en el periodo de 15 minutos. Se añaden 2,60 ml de una solución de peróxido de hidrógeno al 30%, de modo que la temperatura no supere 30° C. Completada la adición se agita 30 minutos a 0° C. Se añade a la mezcla de reacción en enfriamiento con hielo una solución de 8,73 g (32,6 mol) de hidrogenosulfito de sodio en 12 ml de agua. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se separa la fase orgánica y

se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 765 mg (89% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,15 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,62 (dd, 2H), 2,08 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 3,59 min

EM (ESIpos): m/z = 289 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

Se adicionan a 70,7 g (262 mmol) del compuesto del ejemplo 60A (síntesis alternativa) en enfriamiento con hielo, 1,15 l (575 mmol) de una solución 0,5 molar de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano de modo que la temperatura interna esté entre 10-15° C. Luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se enfría y se adiciona a 0° C-5° C 653 ml (1,31 ml) de una solución acuosa 2 molar de hidróxido de sodio. Se agita brevemente y luego se añaden 296 g (2,51 mol) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30%, de modo que la temperatura no supere 30° C ni baje de 25° C. Después de completar la adición se agita durante 30 minutos. Se adiciona agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución de hidrogenosulfito de sodio. Se separa la fase orgánica y se evapora a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en diclorometano y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice

(ciclohexano/acetato de etilo 1:2, luego acetato de etilo). Se obtienen 66,5 g (88% del valor teórico) del producto deseado.

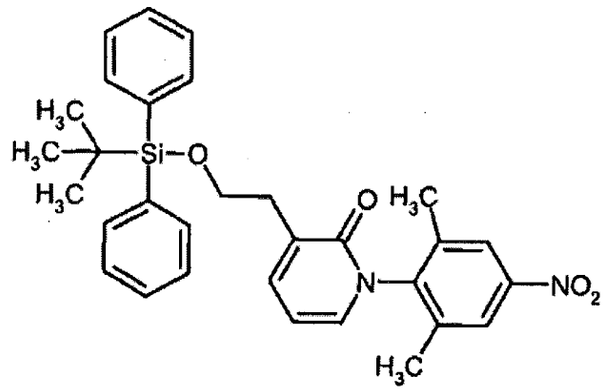
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 8,07 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 6,98 (ddd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,88 (ddd, 2H), 3,55 (dd, 1H), 2,89 (dd, 2H), 2,19 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 14): R_t = 0,83 min

EM (ESIpos): m/z = 289 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62A

3-(2-{[terc-Butil(difenil)silil]oxi}etil)-1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)piridin-2-(1H)-ona



Se disuelven 760 mg (2,64 mmol) del compuesto del ejemplo 61A y 0,55 (3,9 mmol) de trietilamina en 7 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Se añaden 16 mg (0,13 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 1,09 g (3,95 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añade a agua y se extrae tras separación de fases tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evapora a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtienen 971 mg (58% del valor teórico) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,97 min

EM (ESIpos): m/z = 527 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 100 g (346 mmol) del compuesto del ejemplo 61A (síntesis alternativa) y 30,7 g (450 mmol) de imidazol en 1 l de N,N-dimetilformamida anhidra. Se añade una solución de 117 g (416 mmol) de terc-butil(cloro)difenilsilano en 150 ml de N,N-dimetilformamida y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se adiciona agua y acetato de etilo, se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a vacío. Se agita el residuo en éter de petróleo/dietiléter (10:1). Se lava tras filtración con éter de petróleo y a continuación se seca al aire. Se obtienen 150 g (82% del valor teórico) del producto deseado.

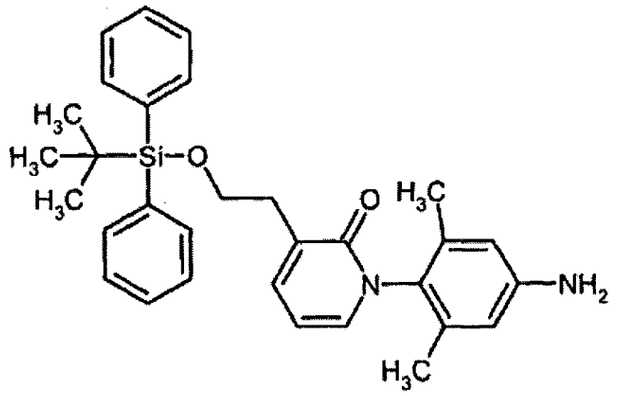
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 8,04 (s, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,46-7,33 (m, 7H), 6,92 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,95 (dd, 2H), 2,86 (dd, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,02 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 13): R_t = 2,98 min

EM (ESIpos): m/z = 527 $(M+H)^+$.

Ejemplo 63A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)piridin-2(1H)-ona



Se disuelven 970 mg (1,84 mmol) del compuesto del ejemplo 62A en 20 ml de THF. Luego se añaden 200 mg de paladio sobre carbón y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtra a continuación a través de tierra de diatomeas, se lava tres veces con THF y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar posteriormente el producto de reacción (1,00 g) sin más purificación.

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,99 min

EM (ESIpos): m(z = 497 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

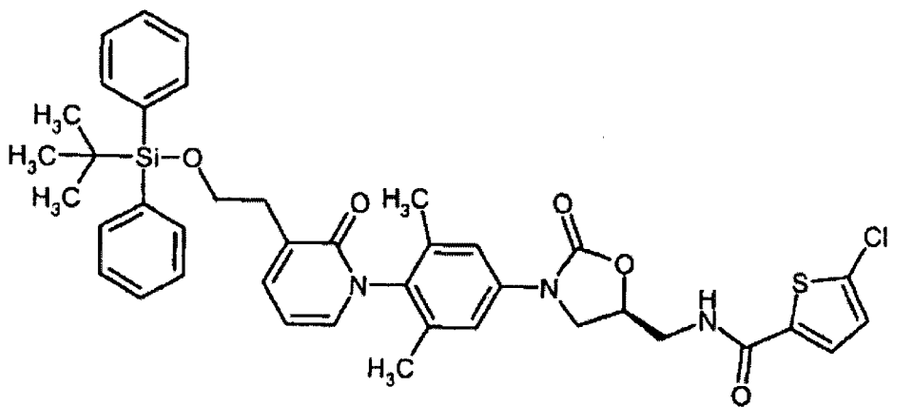
Se disuelven 143 g (271 mmol) del compuesto del ejemplo 62A (síntesis alternativa) en 1,43 l de tetrahidrofurano y se lava con argon. Se añaden 17 g de paladio sobre carbón (humedecido al 50%) y luego se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con tetrahidrofurano y se libera el filtrado del disolvente. Se hace reaccionar posteriormente el producto de reacción (134 g) sin más purificación.

HPLC (procedimiento 6): R_t = 3,11 minutos

EM (ESIpos): m/z = 497 $(M+H)^+$.

Ejemplo 64A

N-[((5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5-clorotiofen-2-carboxamida



Se disuelven 800 mg (1,61 mmol) del compuesto del ejemplo 63A en 15 ml de acetonitrilo anhidro y se adicionan 385 g (1,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1A así como 539 mg (2,41 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita durante 5,5 horas a temperatura ambiente. Luego se adicionan 652 mg (4,03 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol y 19 mg (0,16 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina y se calienta 18 horas a reflujo. Se deja enfriar y se añade a 100 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. Después de separar las fases se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se evapora a vacío hasta sequedad. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Se obtienen 664 mg (55% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63-7,45 (m, 4H), 7,48-7,31 (m, 9H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,89-3,82 (m, 3H), 3,62 (t, 2H), 2,76 (dd, 2H), 1,94 (s,

6H), 0,95 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 5,92 min

EM (ESIpos): m/z = 740 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

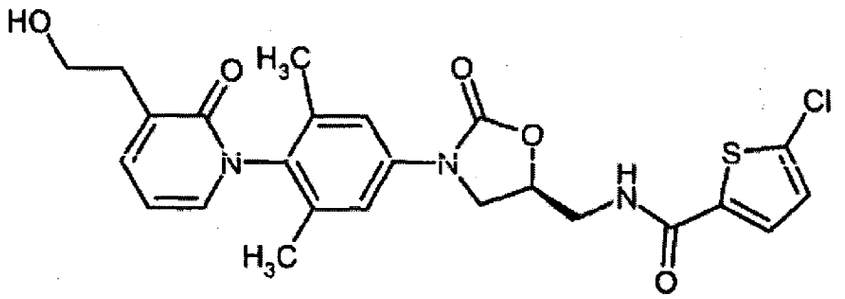
Se disuelven 102 g (171 mmol) del compuesto del ejemplo 68A en 1,45 l de diclorometano y se adicionan 44,7 ml (257 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se añade gota a gota lentamente una solución de 37,1 g (205 mmol) de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo en poco diclorometano y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Luego se adiciona agua, se separan las fases y se seca la fase orgánica en sulfato de sodio. Se evapora tras filtración a vacío hasta sequedad. Se hace reaccionar posteriormente el residuo sin más purificación.

HPLC (procedimiento 6): R_t = 3,33 min

EM (ESIpos): m/z = 740 $(M+H)^+$.

Ejemplo 65A

5-Cloro-N-[((5S)-3-{4-[3-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 660 mg (0,891 mmol) del compuesto del ejemplo 64A en 20 ml de THF y se adicionan 512 mg (1,96 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 1 h se concentra a vacío hasta sequedad. Se

purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol 10:1; trietilamina al 1%). Se obtienen 396 mg (85% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 3,92 min

EM (ESIpos): m/z = 502 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa:

Se disuelven 157 g (174 mmol) del compuesto del ejemplo 64A (síntesis alternativa) en 1,44 l de diclorometano. Se añaden gota a gota a 15-20° C 453 ml (5,32 mol) de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separan las fases, se desecha la fase orgánica. Se lava la fase acuosa dos veces con diclorometano. A continuación se adiciona a la fase acuosa diclorometano y se ajusta con sosa cáustica diluida 1:1 con enfriamiento a pH = 10. Se separan las fases, se lava la fase orgánica dos veces con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo en acetona, se enfría hasta 10° C, se separa a esta temperatura por filtración y se lava con acetona fría. Después de secar se obtienen 75 g (85% del valor teórico) del producto deseado.

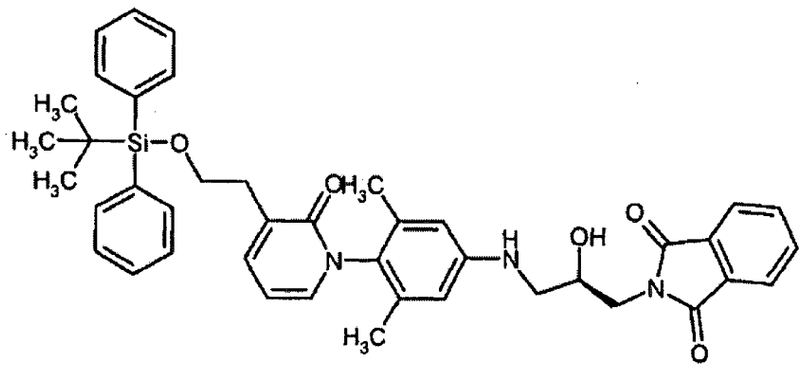
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,29 (t, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 6): R_t = 1,93 min

EM (ESIpos): m/z = 502 $(M+H)^+$.

Ejemplo 66A

2-[(2R)-3-({4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil}amino)-2-hidroxipropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



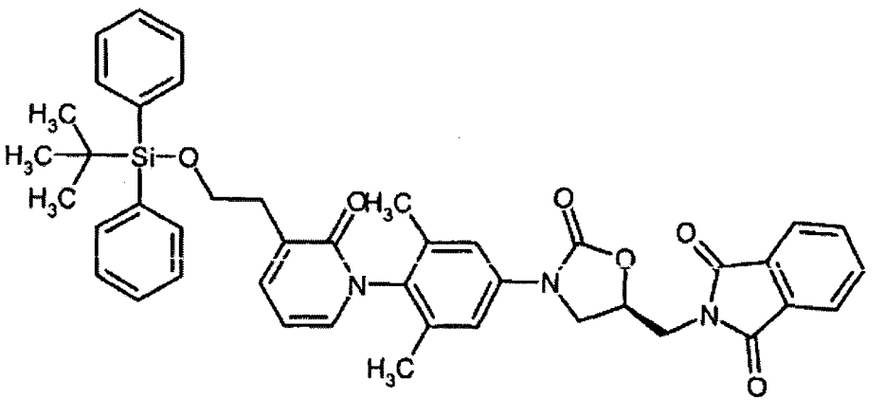
Se disuelven 65 g (131 mmol) del compuesto del ejemplo 63A (síntesis alternativa) en 1,3 l de acetonitrilo y se adicionan 27,9 g (137 mmol) de (S)-epoxiftalimida así como 43,8 g (196 mmol) perclorato de magnesio. Se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden agua y diclorometano, se separan las fases y se seca la fase acuosa sobre sulfato de sodio. Se evapora tras filtración a vacío hasta sequedad. Se hace reaccionar el residuo sin más purificación.

HPLC (procedimiento 14): R_t = 1,73 min

EM (ESIpos): m/z = 701 $(M+H)^+$.

Ejemplo 67A

2-{[(5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetil-fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



Se disuelven 190 g (204 mmol) del compuesto del ejemplo 66A en 1,01 l de tolueno. Luego se añaden 66,0 g (407 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y se calienta durante una hora a reflujo. Luego se enfría hasta temperatura ambiente y se adiciona agua y diclorometano. Se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se evapora tras filtración a vacío hasta sequedad. Se agita el residuo en metanol, se separa el sólido que queda por filtración y se lava con metanol. Se obtienen 130 g (87% del valor teórico) del producto deseado.

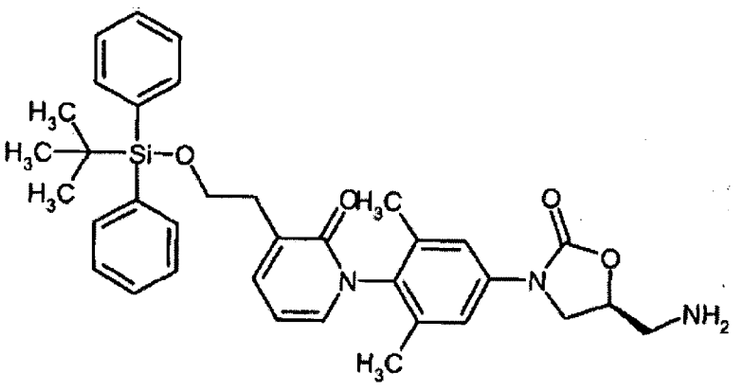
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 7,9-7,82 (m, 4H), 7,65-7,56 (m, 4H), 7,48-7,28 (m, 10H), 6,32 (t, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,94 (s, 6H), 0,95 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 14): R_t = 1,74 min

EM (ESIpos): m/z = 726 $(M+H)^+$.

Ejemplo 68A

1-{4-[(5S)-5-(Aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2,6-dimetilfenil}-3-(2-{[terc-butil-(difenil)silil]oxi}etil)piridin-2(1H)-ona



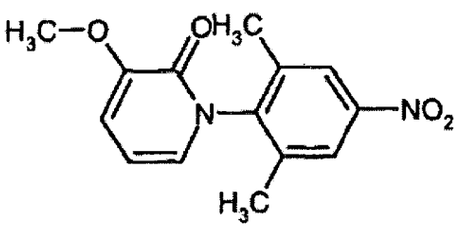
Se disuelven 130 g (179 mmol) del compuesto del ejemplo 67A en 650 ml de etanol, se adicionan 193 ml (2,68 mol) de solución de metanamina acuosa al 40% y se calienta durante una hora a 50-55° C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se adiciona agua y diclorometano, se separan las fases y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se evapora tras filtración a vacío hasta sequedad. Se hace reaccionar el residuo (117 g, 89% del valor teórico) sin más purificación.

HPLC (procedimiento 6): R_t = 2,05 min

EM (ESIpos): m/z = 597 $(M+H)^+$.

Ejemplo 69A

1-(2,6-Dimetil-4-nitrofenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



Se adicionan 336 mg (2,69 mmol) de 3-metoxipiridinona en 10 ml de DMF a 0° C con 452 mg (4,03 mmol) de terc-butilato de potasio y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 500 mg (2,96 mmol)

de 1-fluoro-2,5-dimetil-4-nitrobenceno y se agita a 80° C. Después de 22 horas se calienta a 120° C y se agita otras 20 horas. Luego se enfría y se añade a 100 ml de agua y 15 ml de solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Se extrae tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Tras filtrar se separan los disolventes a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtienen 383 mg (52% del valor teórico) del compuesto deseado.

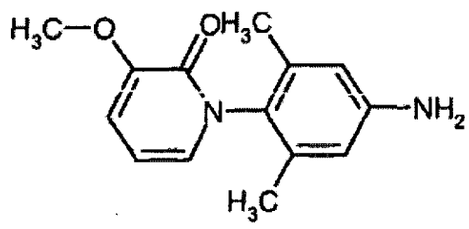
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,16 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 2,84 min

EM (DCI, m/z): = 275 $(M+H)^+$.

Ejemplo 70A

1-(4-Amino-2,6-dimetilfenil)-3-metoxipiridin-2(1H)-ona



Se disuelven 2,05 g (7,47 mmol) del compuesto del ejemplo 69A en 70 ml de acetato de etilo y 70 ml de etanol, se adicionan 2,35 g (37,4 mmol) de formiato de amonio y 0,39 g (0,37 mmol) de paladio/carbón (al 10%) y se agita durante 2 horas a 80° C. Para el procesamiento se lleva la solución de reacción hasta temperatura ambiente y se vierte sobre una placa filtrante con gel de sílice. Se lava con etanol y se concentra el filtrado a vacío. Se hace reaccionar posteriormente el producto de reacción (1,65 g) sin más purificación.

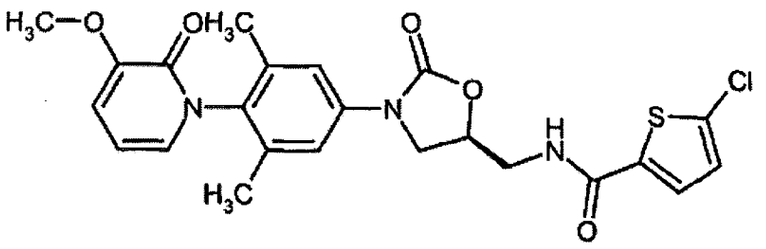
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 6,93-6,83 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,19 (dd, 1H), 5,12 (sa, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,78 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 2,90 min

EM (DCI, m/z): = 245 $(M+H)^+$.

Ejemplo 71A

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-[3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se adicionan a una solución de 555 mg (2,27 mmol) del compuesto del ejemplo 70A en 28 ml de acetonitrilo, 544 mg (2,50 mmol) del compuesto del ejemplo 1A. Se añaden a la suspensión 761 mg (3,41 mmol) de perclorato de magnesio, después de lo cual se deja agitar durante 5,5 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 736 mg (4,54 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 28 mg (0,23 mmol) de DMAP. Después de 2 horas a 70° C se enfría y se diluye con 100 ml de agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez y se seca las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar se libera del disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/etanol 20:1). Después de separar el disolvente se obtienen 840 mg (69% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,00-6,88 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,20

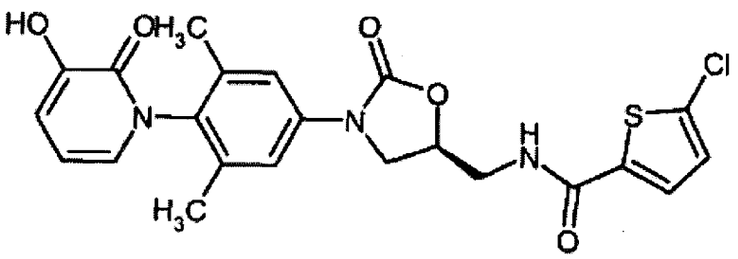
(dd, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 1,95 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 14): R_t = 1,02 min

EM (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$.

Ejemplo 72A

5-Cloro-N-({(5S)-3-[4-[3-hidroxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



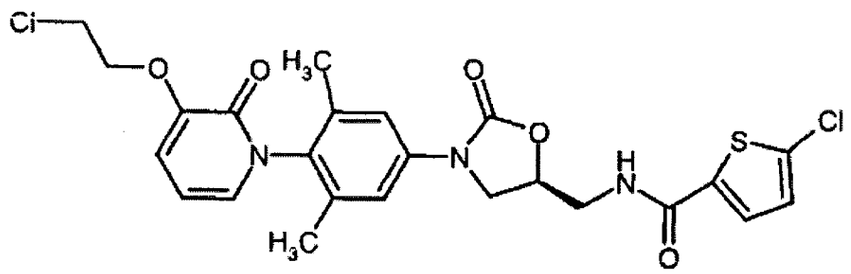
Se disuelven 830 mg (1,70 mmol) del compuesto del ejemplo 71A en 50 ml de diclorometano anhidro y se enfría hasta -78° C. Se añaden por goteo a esta temperatura 3,40 ml (3,40 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1 normal en diclorometano, de modo que la temperatura no supere -65° C. Se agita durante 2 horas a -78° C, luego 2,5 hora a temperatura ambiente y se deja estar 15 horas a -20° C. Se añade la solución a temperatura ambiente cuidadosamente sobre solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada. Después de separar las fases se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío hasta sequedad. Se obtienen 907 mg (69% del valor teórico, pureza por CL-EM 61%) del compuesto deseado.

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 2,09 min

EM (ESIpos m/z) = 474 $(M+H)^+$.

Ejemplo 73A

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-(2-cloroetoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3,5-dimetilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 900 mg (1,89 mmol) del compuesto del ejemplo 72A y 1,36 g (9,49 mmol) de 1-bromo-2-cloroetano en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se adiciona a la solución 1,55 g (4,75 mmol) de carbonato de cesio y se agita durante 15 horas a 60° C. Luego se adiciona agua y se extrae tras separación de fases la fase acuosa tres veces con terc-butilmetiléter y tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas sucesivamente con sosa cáustica 1 N y solución de cloruro de sodio saturada, a continuación se seca sobre sulfato de sodio. Se separa el desecante por filtración y se separa el disolvente por completo en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:5). Se obtienen 464 mg (45% del valor teórico, pureza por CL-EM 74%) del producto deseado.

HPLC (procedimiento 6): R_t = 2,26 min

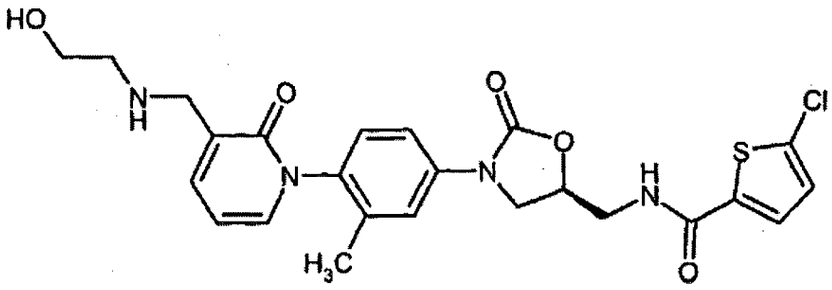
EM (ESIpos): m/z = 536 $(M+H)^+$.

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{[(2-hidroxietil)amino]metil}-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-

metilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se añaden a una solución de 56 mg (0,11 mmol) del compuesto del ejemplo 11A en 1 ml de DMF a -10° C, 38 mg (0,63 mmol) de aminoetanol. Después de 30 minutos a -10° C se añade a agua y a continuación se extrae tres veces con acetato de etilo. Se purifican las fases orgánicas y a continuación se liberan a vacío del disolvente. Se purifica mediante HPLC preparativa con uso de una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 14,5 mg (26% del valor teórico) del producto deseado.

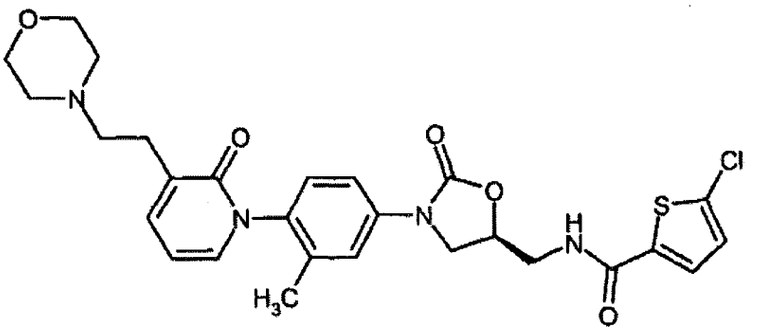
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,00 (t, 1H), 8,28-8,15 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60-7,48 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,71-3,45 (m, 6H), 2,68 (dd, 2H), 2,02 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 3,71 min

EM (ESIpos, m/z): 517/519 (^{35}Cl/^{37}Cl) $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{3-metil-4-[3-(2-morfolin-4-iletil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



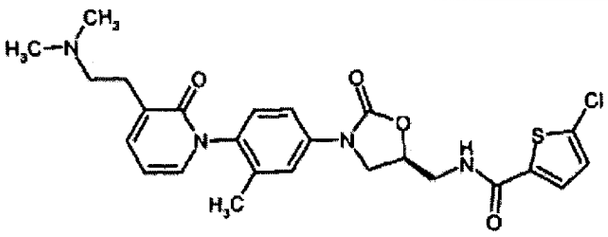
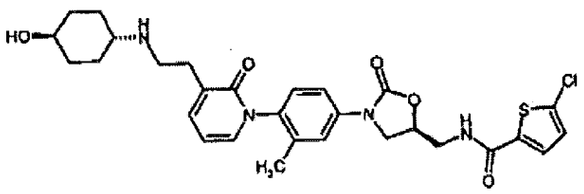
Se disuelven 100 mg (0,21 mmol) del ejemplo 18A en 5 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C. Se añaden 66 mg (0,62 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 69 mg (0,25 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico a esta temperatura y se agita otros 10 minutos. Luego se añaden 179 mg (2,05 mmol) de morfolina, se retira después de 5 minutos el enfriamiento y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en poco etanol y se purifica mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y agua. Se purifican las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 104 mg (91% del valor teórico) del compuesto deseado.

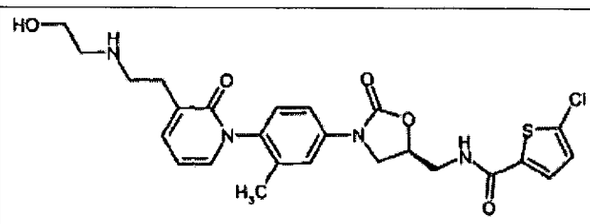
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 2,3-2,7 (m, 8H), 2,0 (s, 3H).

LC-EM (procedimiento 1): R_t = 1,30 min

EM (ESIpos): m/z = 556 $(M+H)^+$.

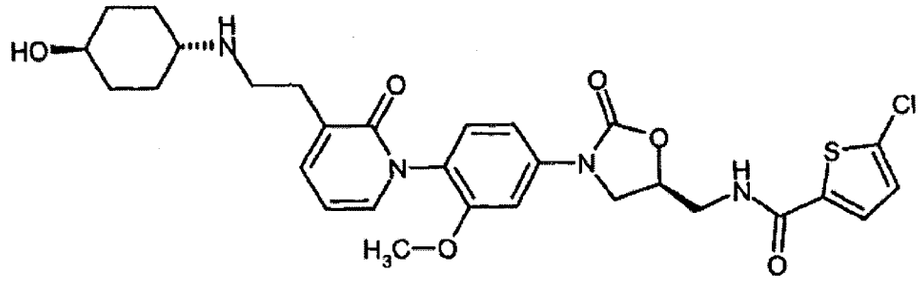
De forma análoga al ejemplo 2 se preparan los ejemplos de la siguiente tabla con uso de la amina correspondiente.

Ejemplo	Estructura	Caracterización
3		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,42 min EM (ESIpos): m/z = 515 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,15 (s, 6H), 2,0 (s, 3H).
4		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,44 min EM (ESIpos): m/z = 585 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3-7,55 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,9 (t, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,0 (s, 3H), 1,7-1,9 (m, 4H), 1,2 (m, 4H)

5		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,80 min EM (ESIpos): m/z = 531 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,0 (s, 3H)

Ejemplo 6

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metoxifenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



5

Se disuelven 19 g (38 mmol) del ejemplo 25A en 1000 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C. Se añaden 12,3 g (115 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 16 g (57 mmol) de anhídrido de ácido

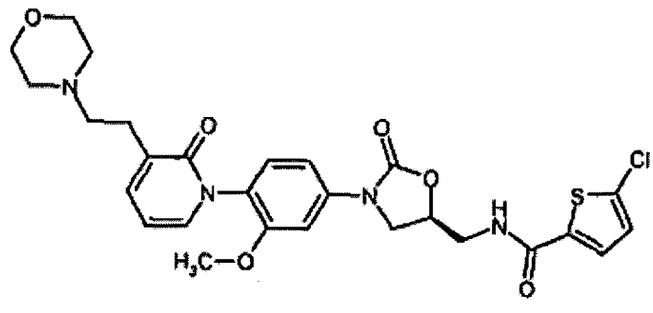
trifluorometanosulfónico a esta temperatura. Se agita durante 1,5 h a -78° C antes de disolver 44 g (383 mmol) de trans-4-amino-ciclohexanol en 250 ml de diclorometano y se añaden 50 ml de N,N-dimetilformamida. Se retira el enfriamiento, se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y se elimina a continuación el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en poco metanol y se purifica mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 15,2 g (73% del valor teórico) del compuesto deseado.

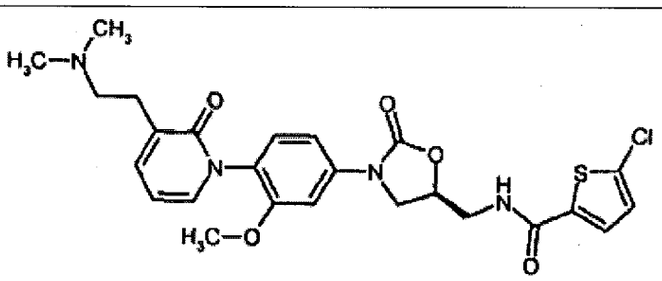
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, *δ/ppm*): δ = 7,72-7,52 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,20 (t, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,87-3,66 (m, 6H), 3,64-3,50 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,33-1,05 (m, 4H)

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,40 min

EM (ESIpos): m/z = 602 $(M+H)^+$.

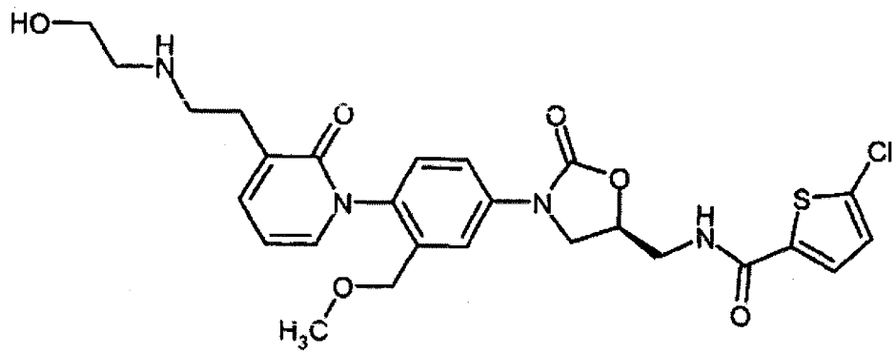
De forma análoga al ejemplo 6 se preparan los ejemplos de la siguiente tabla con uso de la amina correspondiente.

Ejemplo	Estructura	Caracterización
7		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,41 min EM (ESIpos): m/z = 573 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H),

		7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,5 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 2,4 (m, 2H).
8		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,40 min EM (ESIpos): m/z = 531 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 2,4-2,6 (m, 4H), 2,1 (s, 6H).

Ejemplo 9

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(2-hidroxietil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metoximetil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 14 g (27 mmol) del ejemplo 34A en 660 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C. Se añaden 8,7 g (81 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 13 g (46 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico a esta temperatura. Se agita durante 10 minutos a -78° C, se adiciona 8,2 g (135 mmol) de 2-aminoetanol, después de otros 5 minutos se retira el enfriamiento y luego se agita 16 horas a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío, se disuelve el residuo en poco metanol y se purifica mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtiene 11,1 g (73% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,27-4,08 (m, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,45 (dt, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,61-2,43 (m, 4H).

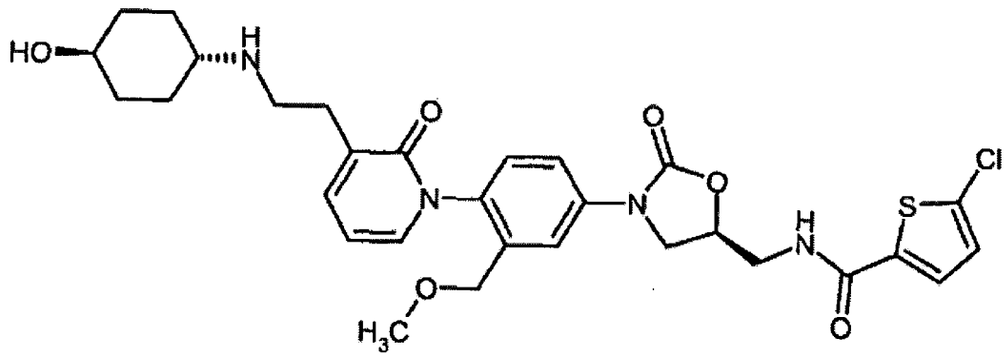
CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,34 min

EM (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(metoximetil)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-

carboxamida



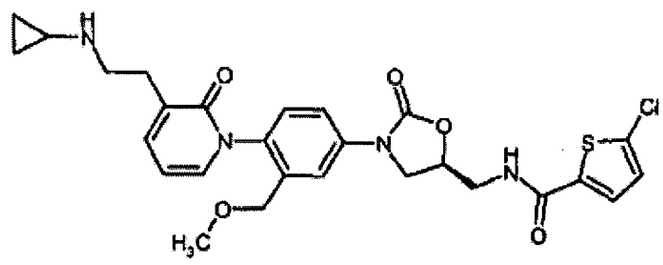
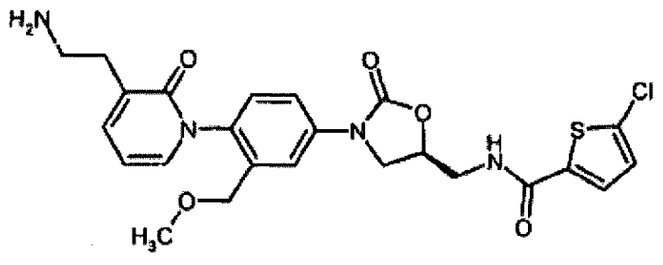
Se disuelven 900 mg (1,7 mmol) del ejemplo 34A en 42 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C. Se añaden 560 mg (5,2 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 833 mg (2,9 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agita durante 1,5 horas a -78° C. Se añade 1 g (8,7 mmol) de trans-4-aminociclohexanol, se retira el enfriamiento después de 5 minutos y luego se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye con agua y diclorometano, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a vacío. Se recoge el residuo en poco metanol y se purifica mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y agua. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a vacío hasta sequedad. Se obtienen 655 mg (61% del valor teórico) del compuesto deseado.

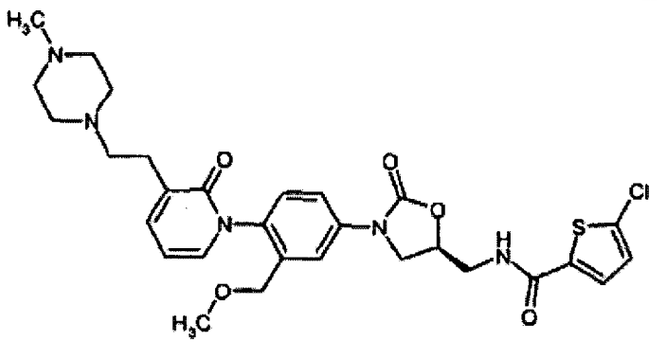
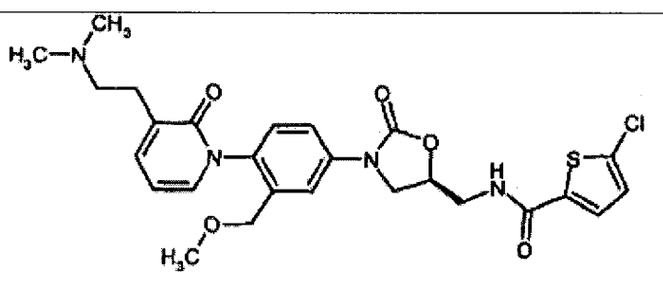
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,27-4,07 (m, 3H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 2H).

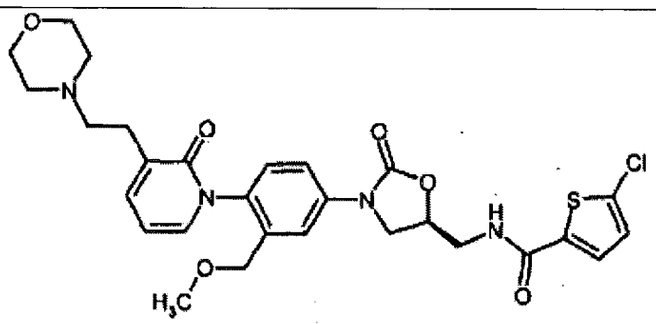
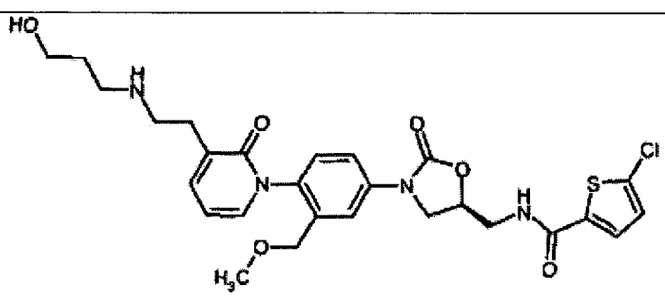
CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,68 min

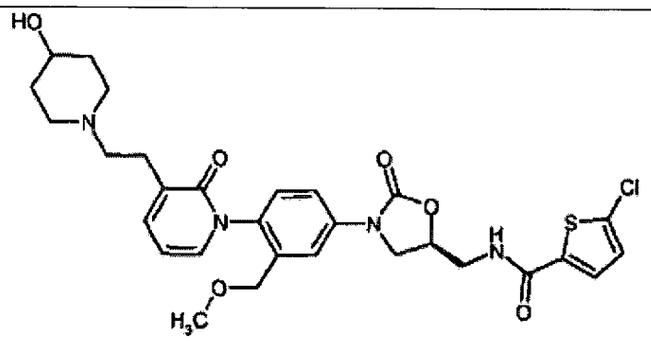
EM (ESIpos): m/z = 615 $(M+H)^+$.

De forma análoga al ejemplo 10 se preparan los ejemplos de la siguiente tabla con uso de la amina correspondiente.

Ejemplo	Estructura	Caracterización
11		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,94 min EM (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 0,2 (m, 2H).
12		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,86 min EM (ESIpos): m/z = 517 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85

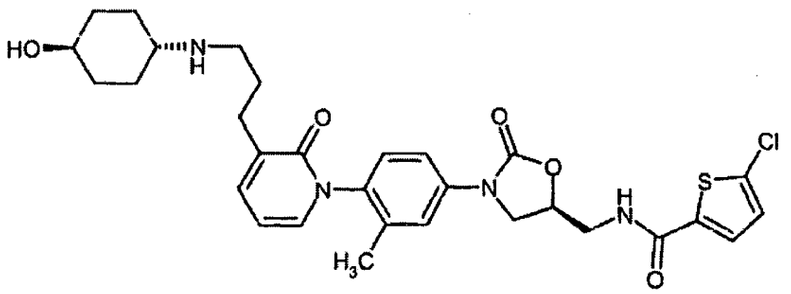
		(m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,55 (m, 2H)
13		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,69 min EM (ESIpos): m/z = 600 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,2-2,8 (m, 12H), 2,15 (s, 3H)
14		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,91 min EM (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d,

		1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,3-2,7 (m, 4H), 2,15 (s, 6H)
15		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,87 min EM (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,2 (s, 3H), 2,3-2,8 (m, 8H)
16		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,89 min EM (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d,

		1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (t,2H), 2,4-2,6 (m, 6H), 1,5 (m, 2H)
17		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,89 min EM (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,0 (t, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,25 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (d, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,7 (t,2H), 2,3-2,6 (m, 4H), 2,0 (t, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,3 (m, 2H)

Ejemplo 18

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{3-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]propil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 92,4 mg (0,18 mmol) del ejemplo 38A en 4,5 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C y se adicionan 67 mg (0,55 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 78 mg (0,28 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Se adiciona después de 1 hora a -78° C 106 mg (0,920 mmol) de trans-4-aminociclohexanol, se retira el enfriamiento y se agita 72 horas a temperatura ambiente. Tras añadir 2,5 ml de metanol se agita durante 5 minutos y luego se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluorometanosulfónico al 0,2% en agua. Se obtienen 7,5 mg (7% del valor teórico) del compuesto deseado.

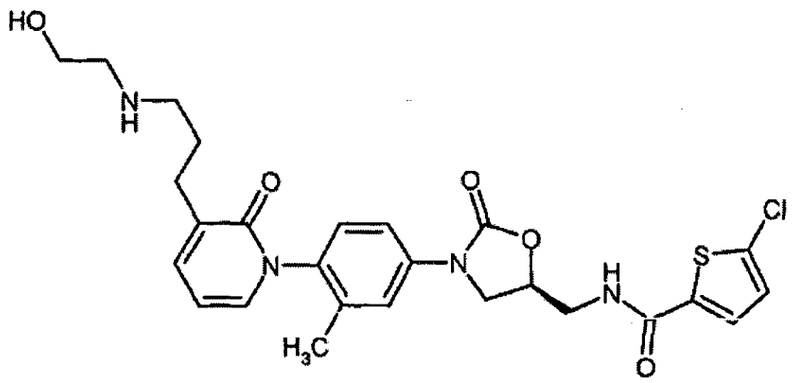
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 8,37-8,21 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 4,92-4,78 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,00-3,48 (m, 4H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,37-1,15 (m, 6H).

CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{3-[(2-hidroxietil)amino]propil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 92,4 mg (0,18 mmol) del ejemplo 38A en 4,5 ml de diclorometano anhidro y se enfría a -78° C y se adicionan 67 mg (0,55 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 78 mg (0,28 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Se adiciona después de 1 hora a -78° C 112 mg (1,84 mmol) de aminoetanol, se retira el enfriamiento y se agita 72 horas a temperatura ambiente. Tras añadir 2,5 ml de metanol se agita durante 5 minutos y luego se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluorometanosulfónico al 0,2% en agua. Se obtienen 14 mg (14% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 8,51-8,37 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,95-3,50 (m, 7H), 3,05-2,89 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H).

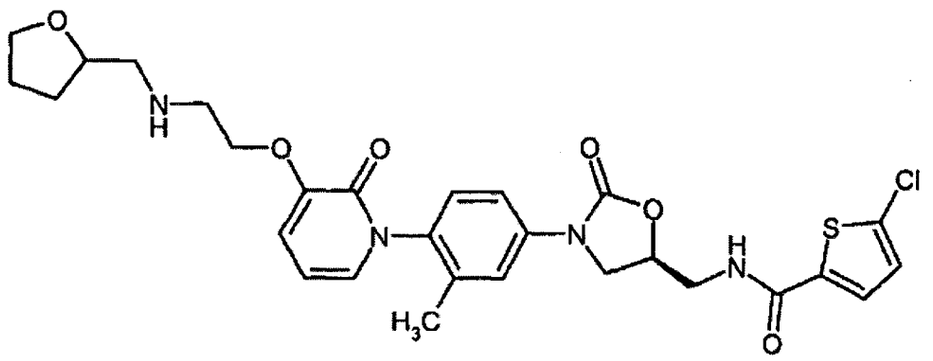
CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 546 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{3-metil-4-[2-oxo-3-{2-[(tetrahidrofuran-2-

ilmetil)amino]etoxi}piridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se agitan durante 8 horas a 90° C 80,0 mg (153 µmol) del ejemplo 46A, 23 mg (153 µmol) de yoduro de sodio y 105 µl (77,4 mg, 766 µmol) de 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina en 2 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Para el procesamiento se purifica la solución de reacción concentrada mediante HPLC de fase inversa preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 60 mg (67% del valor teórico) del producto.

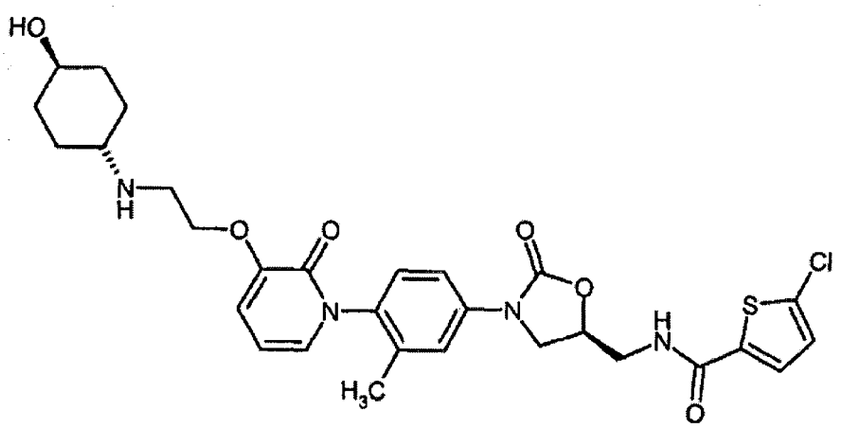
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (d, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95-1,80 (m, 3H), 1,57-1,96 (m, 1H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,45 min

EM (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



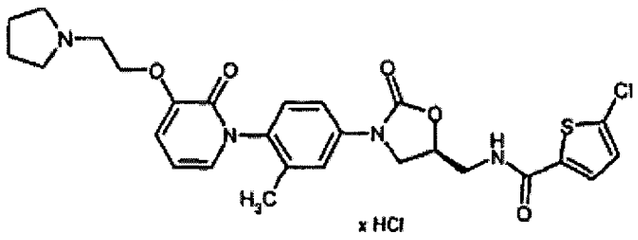
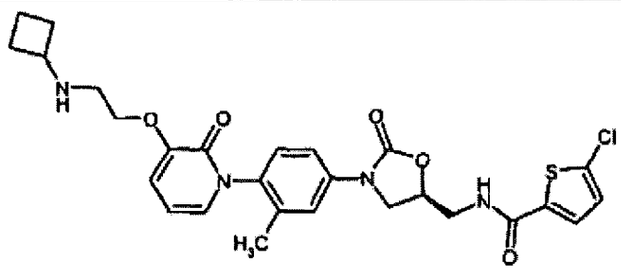
Se agitan durante 8 horas a 90° C 70,0 mg (134 µmol) del ejemplo 46A, 20,0 mg (134 µmol) de yoduro de sodio y 77,2 mg (670 µmol) de 4-aminociclohexanol en 1,75 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto. Para el procesamiento se purifica la solución de reacción concentrada mediante HPLC de fase inversa preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 57 mg (69% del valor teórico) del producto.

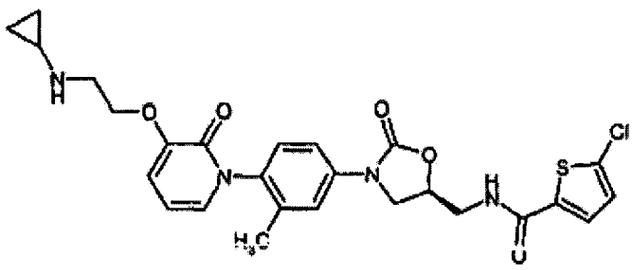
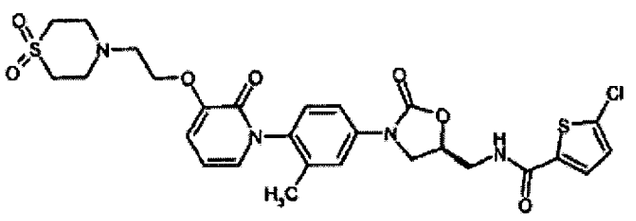
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,22 (t, 1H), 3,99-3,82 (m, 3H), 3,62 (t, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,80 (t, 4H), 1,53 (sa, 1H), 1,19-0,93 (m, 4H).

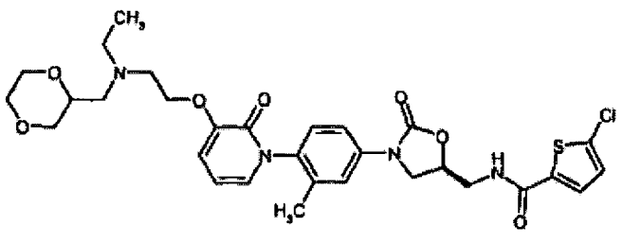
CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,41 min

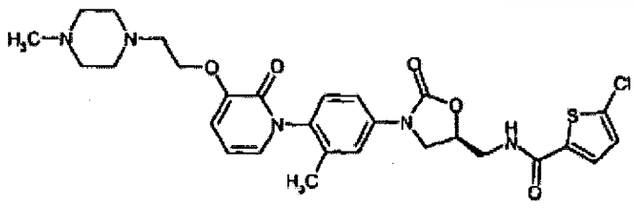
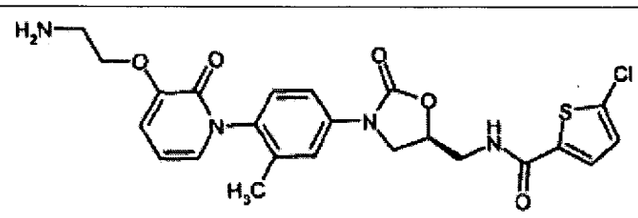
EM (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$.

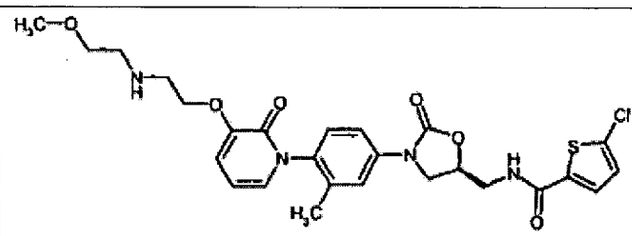
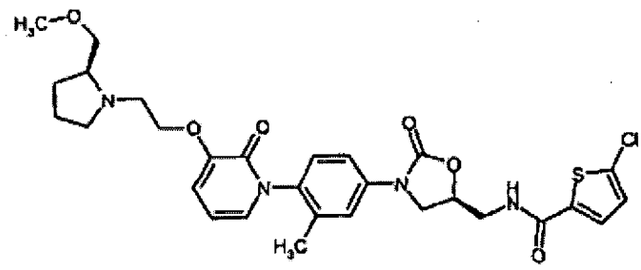
De forma análoga al ejemplo 21 se preparan los ejemplos de la siguiente tabla con uso de la amina correspondiente.

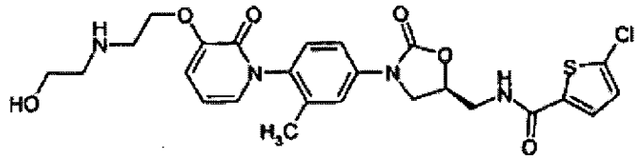
Ejemplo	Estructura	Caracterización
22	 x HCl	CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,56 min EM (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 10,67 (sa, 1H), 9,06 (t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,28 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,22 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 5H), 2,01 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 2H).
23		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 2,13 min EM (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,97-

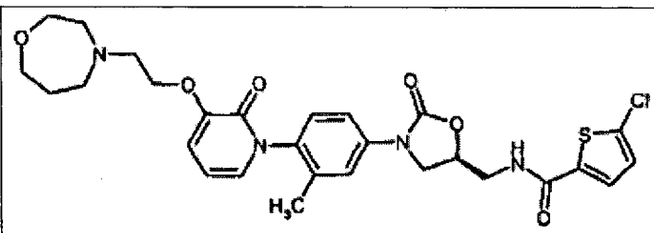
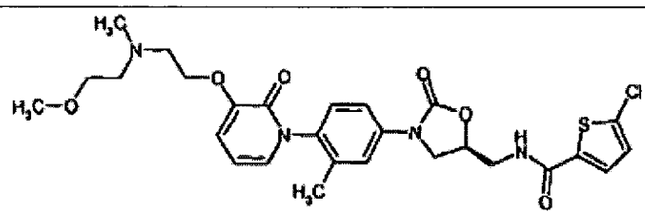
		3,83 (m, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,72-1,48 (m, 4H).
24		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 2,03 min EM (ESIpos): m/z = 543 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 0,38 (m, 2H), 0,22 (m, 2H).
25		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 2,03 min EM (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (sa, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-

		7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (t, 1H), 3,21-2,98 (m, 8H), 2,93 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).
26		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 2,03 min EM (ESIpos): m/z = 621 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,96 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78-3,50 (m, 7H), 3,41 (td, 1H), 3,18 (t, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,65-2,45 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).

27		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,41 min EM (ESIpos): m/z = 586 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,48 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
28		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,43 min EM (ESIpos): m/z = 503 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,93-3,80 (m, 3H), 3,61 (t, 2H),

		2,88 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).
29		CL-EM (procedimiento 6): R_t = 1,44 min EM (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).
30		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 2,14 min EM (ESIpos): m/z = 601 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H),

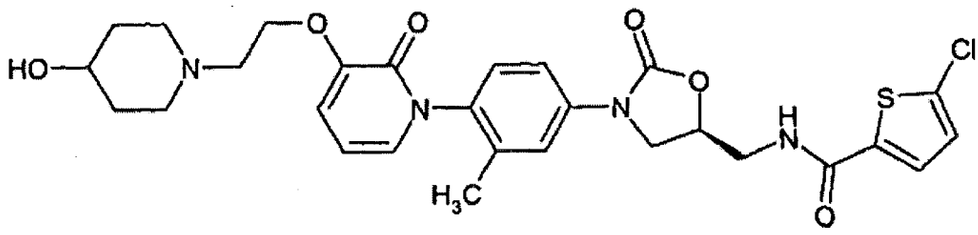
		4,21 (dd, 1H), 4,07-3,83 (m, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,38-3,13 (m, 5H: dentro 3,26 (s, 3H)), 3,09 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,38-1,75 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 1H).
31		CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,40 min EM (ESIpos): m/z = 547 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,02 (s, 3H).

32		CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,33 min EM (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 6H), 2,89 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,78 (m, 2H).
33		CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,46 min EM (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,96 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,62 (t, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,25

		(s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 34

5-Cloro-N-{[(5S)-3-(4-{3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etoxi]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-metilfenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 88,0 mg (175 µmol) del ejemplo 54A en 5 ml de diclorometano anhidro, se enfría a -78° C y se adicionan 42 µl (69,7 mg, 244 µmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y 56 mg (524 µmol) de 2,6-dimetilpiridina. Después de una hora de agitación a -78° C se añaden por goteo otra vez 15 µl (24,7 mg, 88 µmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético y se agita una media hora más a esta temperatura. Se adiciona finalmente a la reacción 180 mg (1,74 mmol) de 4-hidroxipiperidina a -78° C, se agita durante 5 minutos, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche a esta temperatura. Para el procesamiento se concentra el preparado en evaporador rotativo y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC de fase inversa preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 30,0 mg (29% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 8,96 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,21 (t, 1H),

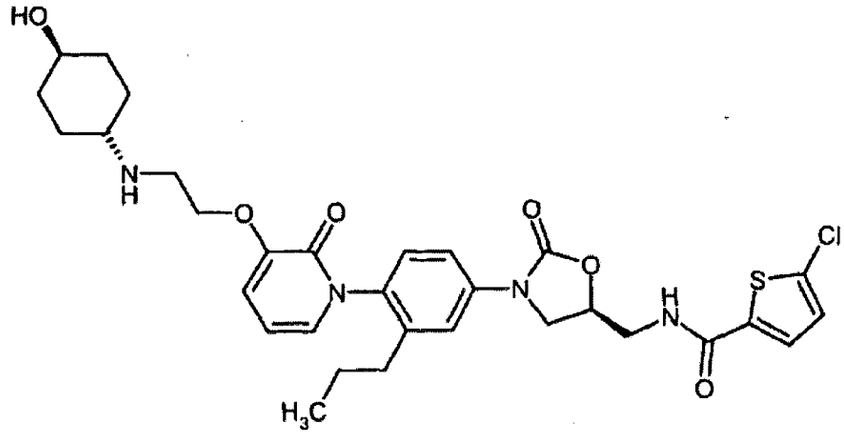
4,86 (m, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,45-1,32 (m, 2H).

CL-EM (procedimiento 3): R_t = 1,38 min

EM (ESIpos): m/z = 587 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[(trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disponen 30 mg (54 µmol) del ejemplo 58A, 8,2 mg (54 µmol) de yoduro de sodio y 31,4 mg (272 µmol) de 4-aminohexanol en 750 µl de 1,2-dimetoxietano. Se agita la reacción durante 8 horas a 90° C. Para el procesamiento se concentra la solución de reacción en evaporador rotativo completamente y se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua. Se obtienen 15,0 mg (41% del valor teórico).

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): 7,61 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,42 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,35

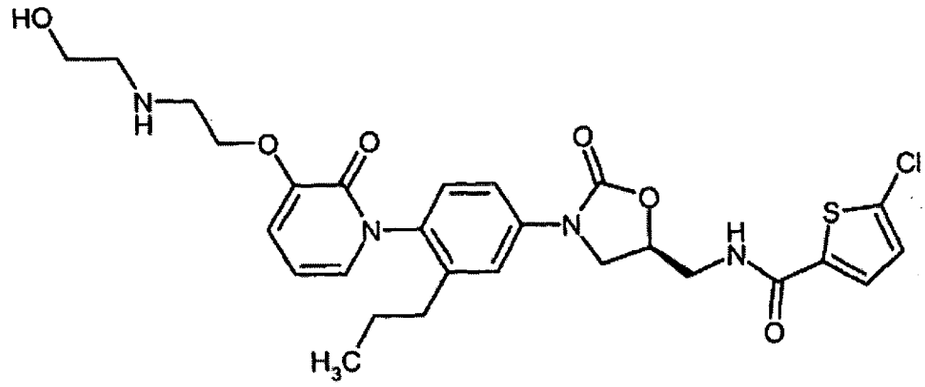
(m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,38-1,11 (m, 5H), 0,83 (t, 3H).

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 2,06 min

EM (ESIpos): m/z = 629 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 500 mg (0,908 mmol) del ejemplo 58A, 142 mg (0,954 mmol) de yoduro de sodio y 277 mg (4,54 mmol) de 2-aminoetanol en 8 ml de 1,2-dimetoxietano y se agita durante 4 horas a 90° C. Después de concentrar la solución de reacción se recoge en 100 ml de diclorometano y agua y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada y a continuación se secan sobre sulfato de sodio. Se separa el desecante por filtración y se separa por completo el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / etanol 5:1; adición de 0,1% en volumen de etildimetilamina). Se obtienen 241 mg (46% del valor teórico) del producto deseado.

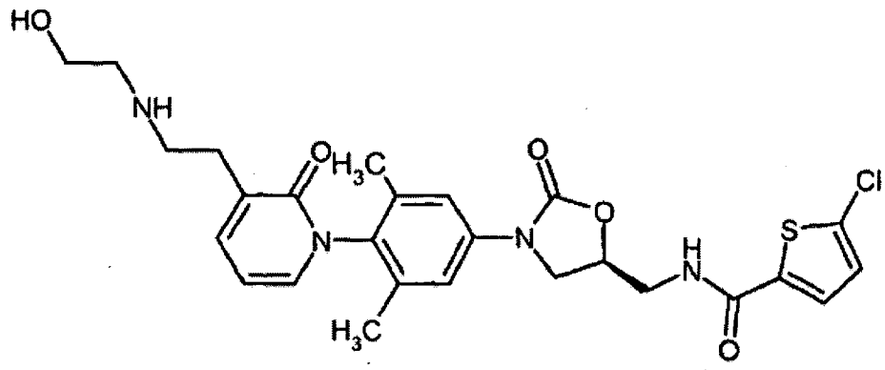
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,01 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,10-3,85 (m, 3H), 3,62 (dd, 2H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,78 (t, 3H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 4,00 min

EM (ESIpos): m/z = 575 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{(2-hidroxietil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 100 mg (0,20 mmol) del ejemplo 65A en 3 ml de diclorometano anhidro, se enfría hasta -78° C y se adicionan 64 mg (0,59 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 84 mg (0,29 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético. Después de 1 h a -78° C se añaden 121 mg (1,99 mmol) de 2-aminoetanol, se retira el enfriamiento después de 5 minutos y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,3% en agua. Se obtienen 27 mg

(25% del valor teórico) del compuesto deseado.

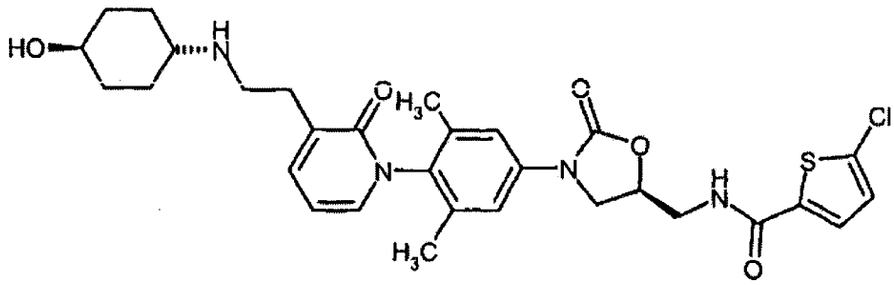
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,01 (t, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,96 (s, 6H).

CL-EM (procedimiento 12): R_t = 1,22 min

EM (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$.

Ejemplo 38

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-{2-[{trans-4-hidroxiciclohexil)amino]etil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 100 mg (0,20 mmol) del ejemplo 65A en 3 ml de diclorometano anhidro, se enfría hasta -78° C y se adicionan 64 mg (0,59 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 84 mg (0,29 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético. Después de 1 h a -78° C se añaden 114 mg (0,97 mmol) de trans-4-aminohexanol, se retira el enfriamiento después de 5 minutos y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo dos veces mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de acetonitrilo y ácido fórmico al 0,3% en agua. Se obtiene 15 mg (13% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,00 (t, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (d,

1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,52 (dd, 1H), 3,38-3,29 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,78 (dd, 2H), 2,74-2,60 (m, 3H), 1,96 (s, 6H), 1,94-1,75 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 3H). El espectro comprende señales de ácido fórmico y/o del formiato del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 12): R_t = 1,24 min

EM (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa 1:

Se disuelven 600 mg (1,19 mmol) del ejemplo 65A en 18 ml de diclorometano anhidro, se enfría hasta -78° C y se adicionan 384 mg (3,59 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 573 mg (2,03 mmol) de anhídrido del ácido trifluoroacético. Después de 1 h a -78° C se añaden 688 mg (5,97 mmol) de trans-4-aminohexanol, se retira el enfriamiento después de 5 minutos y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa con uso de un gradiente de una mezcla 1:1 de acetonitrilo / diisopropiletilamina al 0,1% en agua. Se obtiene 263 mg (36% del valor teórico) del compuesto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,20-0,89 (m, 4H).

CL-EM (procedimiento 14): R_t = 0,83 min

EM (ESIpos): m/z = 599 $(M+H)^+$.

Síntesis alternativa 2:

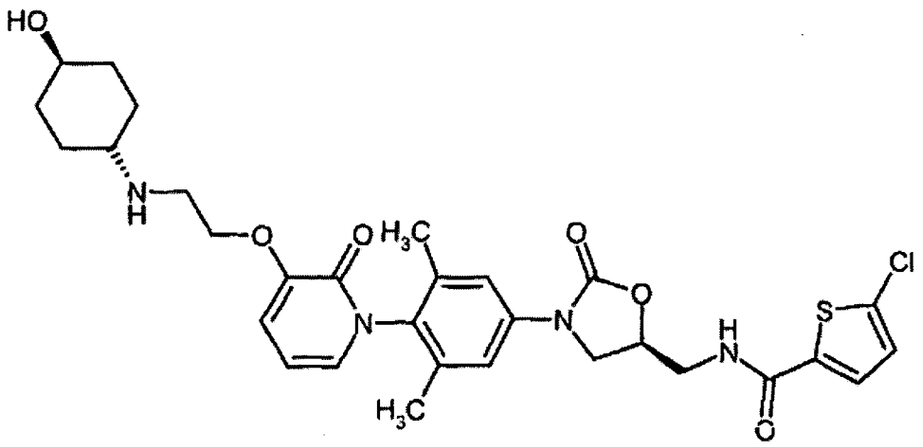
Se disuelven 39 g (77 mmol) del ejemplo 65A (síntesis alternativa) en

1,17 l de diclorometano anhidro y se enfrían a -60° C. Se adicionan en primer lugar 24,9 g (233 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y a continuación se añaden por goteo 22,3 ml (132 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de 15 minutos a -70° C se añade una solución de 46,1 g (388 mmol) de trans-4-aminohexanol en 360 ml de diclorometano y 360 ml de isopropanol rápidamente a -50° C. Se agita durante 15 minutos en baño de hielo seco y luego se retira el baño de frío. Después de 3 horas se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/solución de amoniaco al 25% 9:1:0,2). Se reúnen las fracciones que contienen producto, se liberan del disolvente y se purifica de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol/solución de amoniaco 9:1:0,2). Las fracciones que contienen producto se reúnen y se liberan del disolvente a vacío. Para eliminar el metanol contenido se adicionan dos veces 130 ml de agua cada vez, luego se elimina el disolvente a vacío a 50° C y se seca a alto vacío. Se obtienen 34,1 g (73% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,72 (dd, 2H), 2,64-2,50 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,82-1,71 (m, 4H), 1,20-0,89 (m, 4H).

Ejemplo 39

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-propilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 211 mg (0,393 mmol) del ejemplo 73A, 62 mg (0,41 mmol) de yoduro de sodio y 266 mg (1,97 mmol) de trans-4-aminoetanol en 3,5 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agita durante 15 horas a 90° C. Para el procesamiento se concentra la solución de reacción en el evaporador rotativo completamente, luego se recoge en una mezcla de diclorometano/agua y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio se separa el sulfato de sodio por filtración y se separa por completo el disolvente en el evaporador rotativo. Se prepurifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / etanol 10:1; adición de etildimetilamina al 1%). La subsiguiente purificación mediante HPLC preparativa con una mezcla de acetonitrilo/agua da 104 mg (43% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 8,99 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,34 (t, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 3H), 3,92-3,65 (m, 1H), 3,61 (dd, 4H), 3,40-3,31 (m, 3H), 3,13-3,03 (m,

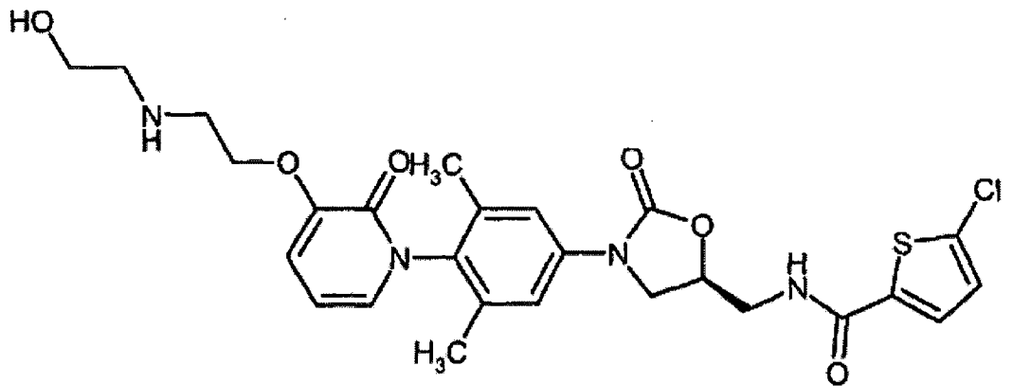
1H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 3,84 min

EM (ESIpos): m/z = 615 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

5-Cloro-N-{[(5S)-3-{4-[3-[(2-hidroxietil)amino]etoxi}-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3,5-dimetilfenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxamida



Se disuelven 255 mg (0,475 mmol) del ejemplo 73A, 74 mg (0,50 mmol) de yoduro de sodio y 145 mg (2,38 mmol) de 2-aminoetanol en 4,2 ml de 1,2-dimetoxietano y se agita durante 15 horas a 90° C. Para el procesamiento se concentra la solución de reacción en el evaporador rotativo completamente, el residuo se recoge en 100 ml de una mezcla de diclorometano/agua y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio se separa el desecante por filtración y se separa por completo el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano / etanol 10:1 → 5:1;

adición de etildimetilamina al 1%). Se obtienen 168 mg (58% del valor teórico) del producto deseado.

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, *δ/ppm*): δ = 9,07 (t, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,31 (dd, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,92-3,86 (dd, 1H), 3,63-3,56 (m, 4H), 3,40-3,27 (m, 3H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,96 (s, 6H).

HPLC (procedimiento 2): R_t = 3,80 min

EM (ESIpos): m/z = 561 $(M+H)^+$.

B. <u>Valoración de la actividad farmacológica</u>

La idoneidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas se puede demostrar en los siguientes sistemas de ensayo.

a) <u>Descripciones de ensayo (*in vitro*)</u>

a.1) Medida de la inhibición del factor Xa en tampón

Para la determinación de la inhibición del factor Xa de las sustancias anteriormente indicadas se constituye un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la transformación de un sustrato de factor Xa para la determinación de la actividad enzimática del factor Xa humano. A este respecto se escinde el factor Xa del sustrato peptídico aminometilcumarina, midiéndose la fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban a 22° C durante 30 minutos con factor Xa humano (1,3 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 5 mmol/l de

cloruro de calcio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], pH = 7,4). A continuación se añade el sustrato (5 µmol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 minutos se excita la muestra con una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI_{50} a partir de las relaciones concentración-efecto.

a.2) Medida de la inhibición de trombina en tampón

Para la determinación de la inhibición de la trombina de las sustancias anteriormente indicadas se constituye un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la transformación de un sustrato de trombina para la determinación de la actividad enzimática de la trombina humana. A este respecto se escinde la trombina del sustrato peptídico aminometilcoumarina, midiéndose la fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban a 22° C durante 15 minutos con trombina humana (0,06 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], pH = 7,4). A continuación se añade el sustrato (5 µmol/l de Boc-Asp(Bzl)-Pro-Arg-AMC de la compañía Bachem). Después de una incubación de 30 minutos se excita la muestra con una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de

los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores de CI_{50} a partir de las relaciones concentración-efecto.

a.3) Determinación de la selectividad

Para la detección de la selectividad de sustancias en relación a la inhibición de trombina y factor Xa se estudian las sustancias de ensayo en cuanto a su inhibición de otras serinproteasas humanas como factor XIIa, factor XIa, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de factor XIIa (10 nmol/l de Kordia), factor XIa (0,4 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 µg/mol de Kordia) se disuelven estos enzimas en tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1% de BSA [albúmina de suero bovino], 5 mmol/l de cloruro de calcio, pH = 7,4) y se incuban durante 15 minutos con sustancia de ensayo en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante adición de los sustratos correspondientes (5 µmol/l de H-Pro-Phe-Arg-AMC de Bachem para factor XIIa, 5 µmol/l de Boc-Ile-Glu,Gly-Arg-AMC de Bachem para tripsina, 5 µmol/l de Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC de Bachem para factor XIa, 50 µmol/l de MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a 22° C se mide la fluorescencia (excitación: 360 nm, emisión 460 nm). Las emisiones de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con los preparados de control de control sin sustancia de ensayo (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se

calculan los valores de CI_{50} a partir de las relaciones concentración-actividad.

a.4) Determinación del efecto inhibitorio del factor Xa de inhibidores potenciales en muestras de plasma

Para la determinación de la inhibición del factor Xa en muestras de plasma se activa el factor X presente en el plasma con una proteasa de la toxina del crótalo. A continuación se mide la actividad del factor Xa o su inhibición con inhibidores potenciales mediante adición de un sustrato cromógeno.

Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con una solución de Refludan acuosa (10 µl/ml). Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos 30 µl de plasma citratado (Octapharma) con 10 µl de la dilución de sustancia. Luego se añaden bien 20 µl de una solución de un veneno de crótalo (Russel viper venom (RVV); reactivo de RVV: Pentapharm 121-06, concentración final 0,6 mU) en un tampón de solución de cloruro de sodio acuosa (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) o bien 20 µl de la solución de cloruro de calcio acuosa (concentración final de cloruro de calcio 0,05 M) sin reactivo RVV (como referencia para una muestra no estimulada). Después de la adición de 20 µl de sustrato de cromozima X (concentración final 1,6 mmol/l, Bachem L-1565, diluido en agua) se mide cada minuto en el lector SpectraFluor con un filtro de medida de 405 nm durante 20 minutos. La determinación del valor CI_{50} se realiza si se consigue aproximadamente 70% de la señal máxima (aproximadamente 12 minutos).

Se dan en la tabla 1 siguiente datos de actividad representativos de este ensayo:

Tabla 1

Ejemplo nº	CI_{50} [nM]
6	31
9	11
10	15
13	17
16	18
21	11
36	29
37	29
38	34

a.5) Determinación del efecto inhibitorio de trombina de inhibidores potenciales en muestras de plasma

Las sustancias que se van a ensayar se disuelven en distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se diluyen con agua. Se mezclan en placas de fondo plano de 96 pocillos blancas 20 µl de dilución de sustancia con 20 µl solución de ecarina (reactivo de ecarina, compañía Sigma E-0504, concentración final 20 mU por preparado) en tampón de Ca (200 mM de Hepes + 560 mM de cloruro de sodio + 10 mM de cloruro de calcio + 0,4% de PEG) o bien con 20 µl de tampón de Ca (como control no estimulado). Además se añaden 20 µl de sustrato de trombina fluorógeno (firma Bachem I-1120, concentración final de 50 µmol/l) y 20 µl de plasma citratado (compañía Octapharma) y se homogeniza bien. Se mide la placa en el lector SpectraFluoplus con un filtro de excitación de 360 nm y filtro de emisión de 465

nm durante 20 minutos cada minuto. La determinación del valor CI_{50} se realiza si se consigue aproximadamente 70% de la señal máxima (aproximadamente 12 minutos).

Se dan en la tabla 2 siguiente datos de actividad representativos de este ensayo:

Tabla 2

Ejemplo nº	CI_{50} [nM]
6	143
9	10
10	24
13	16
16	10
21	34
36	36
37	15
38	30

a.6) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

Se determina el efecto de sustancias de ensayo sobre el trombograma (ensayo de generación de trombina según Hemker) in vitro en plasma humano (Octaplas® de la compañía Octapharma). En el ensayo de generación de trombina según Hemker se determina la actividad de trombina en plasma en coagulación mediante la medida de los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Para iniciar la reacción de coagulación se usan reactivos de la compañía Thrombinoscope (reactivo para

PPP: factor de tejido recombinante de 30 pM, fosfolípidos en HEPES 24 µM). La reacción se lleva a cabo en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o el disolvente correspondiente. Además se usa un calibrador de trombina de la compañía Thrombinoscope, cuya actividad amidolítica se necesita para el cálculo de la actividad de la trombina en una muestra de plasma.

La realización del ensayo tiene lugar según indicaciones del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de la sustancia de ensayo o el disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo para PPP o calibrador de trombina durante 5 minutos a 37° C. Después de la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, 60 mg/ml de BSA, cloruro de calcio 102 mM, se mide la generación de trombina durante 120 minutos cada 20 segundos. La medida se lleva a cabo con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la compañía Thermo Electron, que está equipado con una pareja de filtros de 390/460 nM y un dispensador. Con el uso del "software thrombinoscope" se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se indican los siguientes parámetros: tiempo de espera, tiempo hasta pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y comienzo de cola.

a.7) Determinación del efecto anticoagulante

Se determina el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo in vitro en plasma humano, de conejos y ratas. A tal fin se extrae sangre con uso de una solución de citrato de sodio 0,11 molar como muestra en una relación de mezcla citrato de sodio/sangre 1/9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente tras la extracción y se centrifuga durante 15 minutos a aproximadamente 4000 g. Se retira con pipeta el sobrenadante.

Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, ensayo rápido) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la compañía Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la compañía Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37° C con el plasma. A continuación se desencadena la coagulación con adición de tromboplastina y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que provoca que se doble el tiempo de protrombina.

Se determina el tiempo de trombina (TT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (reactivo trombina de la compañía Roche). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37° C con el plasma. A continuación se desencadena la coagulación con adición del reactivo trombina y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que provoca que se doble el tiempo de trombina.

Se determina el tiempo de tromboplastina parcialmente activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (reactivo de PTT de la compañía Roche). Los compuestos de ensayo se incuban durante 3 minutos a 37° C con el plasma y el reactivo de PTT (Cephalin, Kaolin). A continuación se desencadena la coagulación con adición de cloruro de calcio 25 mM y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que provoca que se doble el APTT.

a.8) Tromboelastografía (tromboelastograma)

La tromboelastografía se lleva a cabo con ayuda del tromboelastógrafo ROTEM de la compañía Pentapharm y los accesorios pertenecientes al mismo copa y clavija. La medida se realiza en sangre completa, que se extrae previamente en jeringuillas Monovetten de citrato sódico de la compañía Sarstedt. La sangre se mantiene en las jeringuillas Monovetten con ayuda de una mesa sacudidora en movimiento y se preincuba a 37° C durante 30 segundos. Se prepara una solución madre 2 molar de cloruro de calcio en agua. Esta se diluye a 1:10 con una solución de cloruro de sodio al 0,9% acuosa. Para la medida se disponen 20 µl de esta solución de cloruro de calcio 200 mM en las copas (concentración final de cloruro de calcio 12,5 mM). Se añaden 3,2 µl de sustancia o disolvente. La medida se inicia mediante adición de 300 µl de sangre completa. Después de la adición se pipetea y despipetea brevemente con la punta de la pipeta sin generar burbujas de aire. La medida se realiza durante 2,5 horas o se detiene al comienzo de la fibrinólisis. Para la evaluación se determinan los siguientes parámetros: CT (tiempo de coagulación / [seg]), CFT (tiempo de formación de coágulo / [seg]), MCF (estabilidad del coágulo máxima / [mm]) y el ángulo alfa [°]. Los puntos de medida se obtienen cada 3 segundos y se representan gráficamente sobre el eje y como MCF [mm] y sobre el eje x como tiempo [seg].

a.9) Inhibición de los factores de coagulación trombina y factor Xa unidos al trombo

Los coágulos sanguíneos que se forman bien antes del comienzo de la terapia con anticoagulantes, durante las pausas de la terapia o bien durante la terapia, contienen grandes cantidades de factores de coagulación, que pueden

favorecer una formación de trombo progresiva. Estos factores de coagulación están fuertemente unidos al trombo y no se pueden lixiviar. En determinadas situaciones clínicas puede aparecer un riesgo para los pacientes. En los ensayos citados se pueden detectar en trombos humanos tanto trombina como también FXa con actividad biológica (procoagulante).

Trombos formados *in vitro*

Se forman trombos *in vitro* de plasma humano y se estudian en lo relativo a la actividad de los factores de coagulación implicados trombina y FXa. A tal fin se mezclan 300 µl de plasma con 30 µl de vesículas lípidas y 30 µl de una solución de cloruro de calcio acuosa en una placa de 48 MTP, y se incuba durante 30 minutos. Esta y las siguientes etapas se llevan a cabo a 37° C y con movimiento constante (300 U/min). Los trombos formados se transfieren a una nueva placa de 48 MTP y se lavan dos veces durante 10 minutos en solución de cloruro de sodio al 0,9%, ocluyendo el trombo entre los pasos de lavado sobre el papel de filtro. El trombo se transfiere al tampón B (tampón Owens Veronal, 1% de BSA) y se incuba durante 15 minutos, se retiene sobre papel de filtro y se incuba durante 30 minutos en sustancia de ensayo a distintas concentraciones de tampón B. A continuación se lavan los coágulos como se describió anteriormente dos veces. Se recogen los trombos y se transfieren a tampón D: (240 µl de tampón Owren veronal, 1% de BSA y cloruro de calcio 15,6 mM) y se incuban con o sin protrombina 0,6 µM durante 45 minutos. Se detiene la reacción mediante 75 µl de solución de EDTA al 1%. Se mide la actividad de la trombina por separado en el trombo en tampón A (7,5 mM de Na_2EDTA x 2 H_2O, 175 mM de cloruro de sodio, 1% de BSA, pH 8,4) o en el sobrenadante de la última etapa. A tal fin se usa el sustrato I-1120

en la concentración final de 50 µM y se mide la fluorescencia resultante en el lector de placas de fluorescencia (360/465 nm).

La actividad de esta trombina unida al trombo no se puede suprimir con un inhibidor de FXa selectivo en concentraciones terapéuticamente apropiadas. Por el contrario esta puede ser inhibida con inhibidores de FIIa/FXa duales o con un inhibidor de referencia de FIIa.

Tras adición de protrombina se forma en presencia de FXa unido al trombo (complejo de protrombinasa) nueva trombina, que se detecta con el sustrato fluorescente. Esta nueva formación de trombina no se puede evitar con un inhibidor de trombina puro, sin embargo si con inhibidores de FIIa/FXa duales o el inhibidor de referencia inhibidor de FXa inhibidor selectivo.

La actividad biológica de la actividad de la trombina unida al trombo se comprueba mediante adición de fibrinógeno marcado con fluorescencia, que se transforma mediante trombina activa en fibrina y se une al trombo. A tal fin se forma el trombo como se describió anteriormente y se incuba en 250 µl de una solución de fibrinógeno marcada con Alexa488 (100 µg/ml) y 30 µl de una solución de cloruro de calcio 100 mM acuosa (con o sin sustancias de ensayo en distintas concentraciones). La fluorescencia del sobrenadante se mide en un lector de placas de fluorescencia con longitud de onda adecuada. Además se lavan los trombos cuatro veces respectivamente durante 15 minutos, y se evalúan microscópicamente por fluorescencia. El resto de fluorescencia del residuo y el aumento de fluorescencia de los trombos se puede inhibir mediante inhibidores de FIIa/FXa duales, sin embargo no mediante el inhibidor de referencia de FXa.

Trombos intracardiacos generados *in vivo* (material de pacientes)

Se repiten los estudios en trombos que fueron obtenidos de pacientes en el marco de operaciones cardiacas del ventrículo izquierdo. A tal fin se descongelan los trombos y se dividen en trozos (10 a 100 mg de peso húmedo). Se lavan los trombos según cada protocolo varias veces o se usan sin lavar y se mide la actividad de la trombina con el sustrato I-1120 (concentración final 100 µM) de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente.

a.10) Diagnóstico especial del trastorno de la coagulación y función de órgano en ratones y ratas endotoxámicas

Complejo trombina-antitrombina

Los complejos trombina-antitrombina (en lo sucesivo designados como "TAT") son una medida de la trombina endógena formada mediante activación de la coagulación. Los TAT se determinan mediante un ensayo ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Se obtiene plasma mediante centrifugación a partir de sangre con citrato. Se añaden a 50 µl de plasma 50 µl de TAT-tampón de ensayo, se agita brevemente y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se succionan las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). La placa se desincrusta entre las operaciones de lavado. Se añade la solución de conjugado (100 µl) y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se succionan las muestras y se lava el pocillo 3 veces con tampón de lavado (300 µl/pocillo). A continuación se añade el sustrato cromógeno (100 µl/pocillo), se incuba durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se añade solución de parada (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector Saphire Plate).

Parámetros para función de órgano

Se determinan distintos parámetros que pueden extraerse en base a sus efectos sobre la limitación de función de distintos órganos internos por la forma de LPS, y se puede evaluar el efecto terapéutico de sustancias de ensayo. Se centrifuga sangre con citrato o dado el caso sangre en litio-heparina, y se determinan los parámetros del plasma. Se obtienen típicamente los siguientes parámetros: creatinina, urea, aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT), bilirrubina completa, lactatodeshidrogenasa (LDH), proteína completa, albúmina completa y fibrinógeno. Los valores permiten obtener conclusiones sobre la función de riñones, hígado, sistema circulatorio y de los vasos.

Parámetros para inflamación

La medida de la reacción de inflamación desencadenada por endotoxina se puede detectar a partir del aumento de mediadores de inflamación en plasma, por ejemplo, interleucina (1, 6, 8 y 10), factor de necrosis tumoral alfa o proteína-1 quimioatractora de monocitos. A tal fin se pueden usar ELISA o el sistema Luminex.

b) Determinación del efecto antitrombótico (*in vivo*)

b.1) Modelo de derivación arteriovenosa y hemorragia (modelo de rata Kombi)

Se narcotizan ratas macho en ayunas (tipo: HSD CPB:WU) con un peso de 300 a 350 g con inactina (150 a 180 mg/kg). La formación de trombo se desencadena en una derivación arteriovenosa siguiendo el procedimiento descrito por Christopher .N. Berry y col., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. A tal fin se dejaron expuestas la vena yugular y la arteria carótida

derecha. Se dispuso una derivación extracorporal mediante un tubo flexible de polietileno (PE 60) de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este tubo flexible de polietileno está integrado en el medio en un tubo flexible de polietileno (PE 160) de 3 cm de largo, que contiene para la generación de una superficie trombógena un hilo de nylon rugoso y dispuesto formando un lazo. El circuito extracorporal se mantiene durante 15 minutos. Luego se retira la derivación y se pesa inmediatamente el hilo de nylon con el trombo. Se determinó antes del comienzo del ensayo el peso vacío del hilo de nylon.

Para la determinación del tiempo de hemorragia se recorta inmediatamente tras apertura de la derivación circulatoria la punta de la cola de las ratas con una cuchilla de afeitar en torno a 3 mm. La cola se conserva en solución de sal común fisiológica acondicionada térmicamente a 37° C y se observa la hemorragia de la herida del corte durante 15 minutos. Se determinan el tiempo hasta la detención de la hemorragia durante al menos 30 segundos (tiempo de hemorragia inicial), el tiempo de hemorragia total en el periodo de 15 minutos (tiempo de hemorragia acumulativo) así como la cantidad de pérdida de sangre mediante la determinación fotométrica de la hemoglobina captada.

Las sustancias de ensayo se administran a animales despiertos antes de la aplicación de la circulación extracorporal y del corte de la punta de la cola, bien por vía intravenosa por la vena yugular contralateral como inyección de embolada individual o como inyección de embolada con infusión subsiguiente o bien mediante sonda esofágica por vía oral.

c) <u>Ensayo de solubilidad</u>

Reactivos necesarios:

- Tampón PBS pH 7,4: 90,00 g de NaCl p.a. (por ejemplo, nº de art. 1.06404.1000 de Merck), 13,61 g de KH_2PO_4 p.a. (por ejemplo, nº de art. 1.04873.1000 de Merck) y 83,35 g de NaOH 1 N (por ejemplo, art. nº 01030.4000 de Bernd Kraft GmbH) se pesan en un matraz aforado de 1 l, se rellena con agua y se agita aproximadamente 1 hora.
- Tampón acetato pH 4,6: 5,4 g de acetato de sodio x 3 H_2O p.a (por ejemplo, nº de art. 1.06267.0500 de Merck) se pesan en un matraz aforado de 100 ml, se disuelven en 50 ml de agua, se adicionan 2,4 g de ácido acético, se rellena hasta 100 ml con agua, se comprueba el valor del pH y en caso de necesidad se ajusta a pH 4,6.
- Dimetilsulfóxido (por ejemplo, art. nº 7157.2500 de Baker)
- Agua destilada

Preparación de las soluciones de calibración:

Preparación de la solución de partida para soluciones de calibración (solución madre): en un tubo Eppendorf de 2 ml con cierre de seguridad (nº de art. 0030 120.094 de Eppendorf) se pesan exactamente 0,5 mg del principio activo aproximadamente, se adiciona DMSO hasta una concentración de 600 µg/ml (por ejemplo, 0,5 mg de principio activo + 833 µl de DMSO) y se agita hasta solución completa con un agitador.

Solución de calibración 1 (20 µg/ml): se adicionan a 34,4 µl de la solución madre 1000 µl de DMSO y se homogeniza.

Solución de calibración 2 (2,5 µg/ml): se adicionan a 100 µl de la solución de calibración 1 700 µl de DMSO y se homogeniza.

Preparación de las soluciones de muestra:

Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en tampón de PBS pH

7,4: en un tubo Eppendorf de 2 ml con cierre de seguridad (nº de art. 0030 120.094 de Eppendorf) se pesan exactamente 5 mg del principio activo aproximadamente y se adiciona tampón PBS pH 7,4 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón PBS pH 7,4).

Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en tampón acetato pH 4,6: en un tubo Eppendorf de 2 ml con cierre de seguridad (nº de art. 0030 120.094 de Eppendorf) se pesan exactamente 5 mg del principio activo aproximadamente y se adiciona tampón acetato pH 4,6 hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de tampón acetato pH 4,6).

Solución de muestra para solubilidad hasta 10 g/l en agua: en un tubo Eppendorf de 2 ml con cierre de seguridad (nº de art. 0030 120.094 de Eppendorf) se pesan exactamente 5 mg del principio activo aproximadamente y se adiciona agua hasta una concentración de 5 g/l (por ejemplo, 5 mg de principio activo + 500 µl de agua).

Realización:

Las soluciones de muestra así preparadas se agitan durante 24 horas a 1400 rpm mediante un agitador que se pueda acondicionar térmicamente (por ejemplo, Thermomixer comfort nº de art. 5355 000.011 de Eppendorf con bloque de cambio nº de art. 5362.000.019) a 20º C. De estas soluciones se toman respectivamente 180 µl y se transfiere a tubos de centrífuga Beckman Polyallomer (nº de art. 343621). Se centrifugan estas soluciones durante 1 hora a aproximadamente 223.000*g (por ejemplo, ultracentrífuga Optima L-90K de Beckman con rotor tipo 42.2 Ti a 42.000 rpm). De cada solución de muestra se retiran 100 µl de sobrenadante y se diluyen a 1:5, 1:100 y 1:1000 con el

disolvente usado respectivamente (agua, tampón PBS 7,4 y tampón acetato pH 4,6). De cada dilución se introduce un volumen en un recipiente adecuado para la analítica por HPLC.

Analítica:

Se analizan las muestras mediante HPLC de fase inversa. Se cuantifica mediante una curva de calibración de dos puntos del compuesto de ensayo en DMSO. La solubilidad se expresa en mg/l.

Secuencia de análisis:

1. Solución de calibración 2,5 mg/ml
2. Solución de calibración 20 µg/ml
3. Solución de muestra 1:5
4. Solución de muestra 1:100
5. Solución de muestra 1.1000

Procedimiento de HPLC para ácidos:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), tomamuestras automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: Phenomenex Gemini C18, 50 x 2 mm, 5 µ; temperatura: 40° C; eluyente A: agua/ácido fosfórico pH 2; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 85% de A, 15% de B; rampa: 0,5-3 min 10% de A, 90% de B; 3-3,5 min 10% de A, 90% de B; rampa: 3,5-4 min 85% de A, 15% de B; 4-5 min 85% de A, 15% de B.

Procedimiento de HPLC para bases:

Agilent 1100 con DAD (G1315A), bomba cuat. (G1311A), tomamuestras automático CTC HTS PAL, desgasificador (G1322A) y termostato de columna (G1316A); columna: VDSoptilab Kromasil 100 C18, 60 x 2,1 mm, 3,5 µ;

temperatura: 30° C; eluyente A: agua + 5 ml de ácido perclórico/l; eluyente B: acetonitrilo; caudal: 0,75 ml/min; gradiente: 0-0,5 min 98% de A, 2% de B; rampa: 0,5-4,5 min 10% de A, 90% de B; 4,5-6 min 10% de A, 90% de B; rampa: 6,5-6,7 min 98% de A, 2% de B; 6,7-7,5 min 98% de A, 2% de B.

d) **Determinación de la farmacocinética (*in vivo*)**

Para la determinación de la farmacocinética *in vivo* se disuelven las sustancias de ensayo en distintos medios de formulación (por ejemplo, plasma, etanol, DMSO, PEG400 etc.) o mezclas de estos diluyentes y se administran por vía intravenosa o por vía oral a ratones, ratas, perros o monos. La administración por vía intravenosa se realiza a elección como inyección de embolada o como infusión. Las dosis aplicadas se encuentran en el intervalo de 0,1 a 5 mg/kg. Se extraen muestras de sangre mediante un catéter o como plasma muerto en distintos puntos de tiempo durante un periodo de hasta 26 horas. Adicionalmente se obtienen parcialmente también muestras de órgano, tejido y orina. La determinación cuantitativa de las sustancias en las muestras de ensayo se realiza mediante muestras patrón, que se ajustan en la respectiva matriz. En las proteínas contenidas en la muestra se separan mediante precipitación con acetonitrilo o metanol. A continuación se separan las muestras mediante HPLC en un equipo 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EEUU) con uso de columnas de fase inversa. El sistema de HPLC se acopla con un interfaz Turbo Ion Spray en un espectrómetro de masas Triple Quadropole API 3000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Alemania). La evaluación del transcurso de la concentración en plasma-tiempo se realiza con uso de un programa de evaluación de cinética validado.

La afinidad de una sustancia por una proteína de transporte se estudia

mediante ensayo *in vitro* en un ensayo de flujo con uso de células Caco-2 o células que sobreexpresan un transportador específico (Troutman MD, Thakker DR, Pharm. Res. 20 (8) 1210-1224 (2003); Schwab D., Fischer H, Tabatbaei A, Poli S, Huwyler J, J. Med. Chem. 46, 1716-1725 (2003); Merino G, Jonker JW, Wagenaar E, Pulido MM, Molina AJ, Alvarez AI, Schinkel AH, Durg Metab. Dispos. 33(5) 614-618 (2005)). A tal fin se cultivan las células sobre placas de filtro de 24 ó 96 pocillos durante 4 a 15 días. Para la determinación de la permeación se añaden las sustancias en un tampón de HEPES ya sea apical (A) o basal (B) a las células y se incuban durante 2 horas. Después de 0 h y 2 h se retiran las muestras de los cis- y transcompartimentos y se analizan mediante CL-EM/EM. Se calcula el valor de Papp mediante la fórmula de Schwab y col. publicada. Se clasifica una sustancia como transportada activamente cuando la relación de Papp (B-a)/Papp (A-B) > 2 ó < 0,5.

e) <u>Determinación de la actividad con endotoxinemia (*in vivo*)</u>

El estudio se lleva a cabo en ratas o ratones. En el modelo de ratones (NMRI, macho) se inyecta 50 mg/kg LPS (*Escherichia coli* serotipo 055:B5, Sigma-Aldrich) por vía intraperitoneal. Se administran las sustancias de ensayo hasta una hora antes de la inyección de LPS bien por vía intravenosa por la vena de la cola, por vía subcutánea, por vía intraperitoneal o por vía oral mediante sonda esofágica. Se narcotiza el animal cuatro horas después de la administración de LPS (Ketavet/Rompun) y se deja abierto el abdomen. Se inyecta solución de citrato sódico (3,2% en p/v) (fórmula: peso corporal en g / 13 veces 100 µl) en la vena cava inferior, y se extrae sangre después de 30 segundos (aproximadamente 1 ml). Se determinan distintos parámetros de la sangre, por ejemplo, los componentes sanguíneos celulares (de forma

particular, eritrocitos, leucocitos y trombocitos), el nivel de lactato, la activación de coagulación (TAT) o parámetros de la disfunción de órganos o de fallo de órgano y mortalidad.

f) Descripción de la metodología para estudios de DIC en la rata

Se inyecta en ratas Wistar macho LPS (E. coli O55 B5, fabricante Sigma, disuelto en PBS) en una dosificación de 250 µg/kg por vía intravenosa en la vena de la cola (volumen de administración 2 ml/kg). La sustancia de ensayo se disuelve en PEG 400/H_2O 60%/40% y se administra por vía oral (volumen de administración 5 ml/kg) durante 30 minutos antes de la inyección de LPS. Se toma sangre de los animales en narcosis terminal (Trapanal® 100 mg/kg i.p.) mediante punción en el corazón 1, 5 ó 4 horas después de la inyección de LPS y se obtiene plasma de citrato para la determinación de fibrinógeno, PT, TAT y cantidad de plaquetas. Se obtiene opcionalmente suero para la determinación de enzimas hepáticas, parámetros de funcionamiento renal y citocinas. Se determinan TNFα e IL-6 con ELISA adquirido comercialmente (R&D Systems).

Se pueden medir también parámetros directos de función de órganos, por ejemplo, presión ventricular izquierda y derecha, presión arterial, excreción urinaria, riego renal y gases en sangre y estado ácidos/bases.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

Solución administrable por vía oral:

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

Preparación:

Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

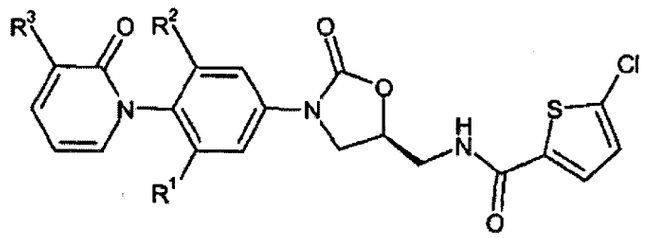
Solución i.v.:

Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

Habiéndose descrito la presente invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



(I),

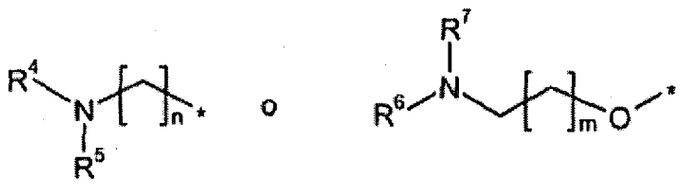
en la que

R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, metoximetilo o etoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2, 3 ó 4,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-

hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

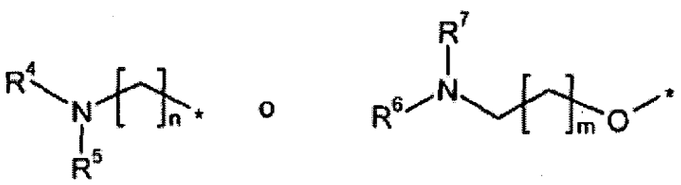
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R^1 representa cloro, trifluorometoxi, metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-

dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidin-1-ilo, un anillo de 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, un anillo de morfolin-4-ilo, un anillo de 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, un anillo de 1,4-oxazepan-4-ilo, un 4-metil-piperazin-1-ilo o un anillo de 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

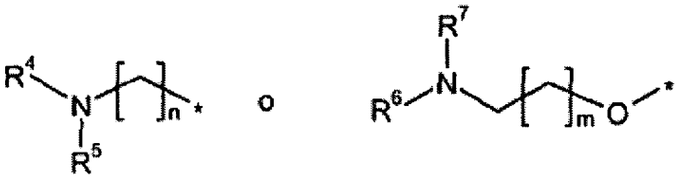
3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

R^1 representa metilo, etilo, n-propilo, metoxi o metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno o metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 1, 2 ó 3,

m representa el número 1 ó 2,

R^4 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-

1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^5 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^6 representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 2-hidroxiet-1-ilo, 3-hidroxiprop-1-ilo, 2-metoxiet-1-ilo, 3-metoxiprop-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo o 1,4-dioxan-2-ilmetilo,

R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

R^1 representa metilo o metoxi,

R^2 representa hidrógeno,

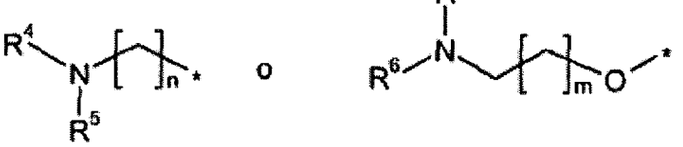
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

m representa el número 1,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

R^1 representa metoximetilo,

R^2 representa hidrógeno,

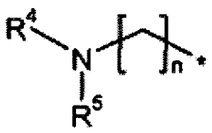
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

n representa el número 2,

R^4 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^5 representa hidrógeno,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque

R^1 representa metilo,

R^2 representa hidrógeno,

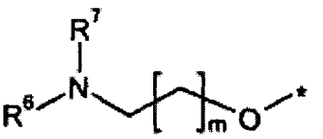
o

R^1 representa metilo,

R^2 representa metilo,

y

R^3 representa un grupo de fórmula



en las que

* es el punto de unión al anillo de oxopiridina,

m representa el número 1,

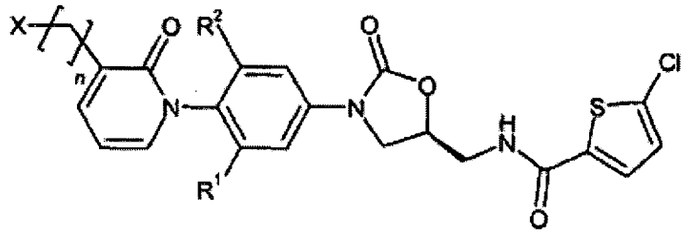
R^6 representa 2-hidroxiet-1-ilo o 4-hidroxiciclohex-1-ilo,

R^7 representa hidrógeno,

o una de sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1, caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula

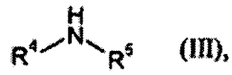


(II),

en la que n, R^1 y R^2 tienen el significado dado en la reivindicación 1, y

X representa hidroxi o bromo,

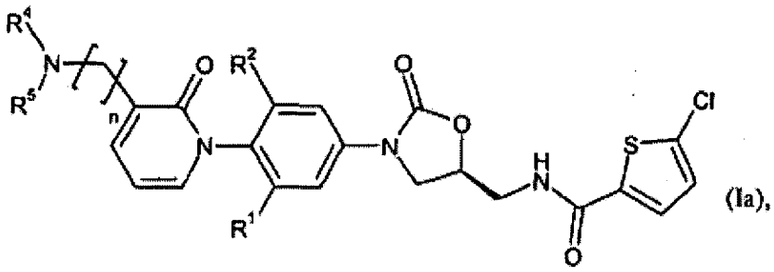
con un compuesto de fórmula



(III),

en la que R^4 y R^5 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

dando un compuesto de fórmula

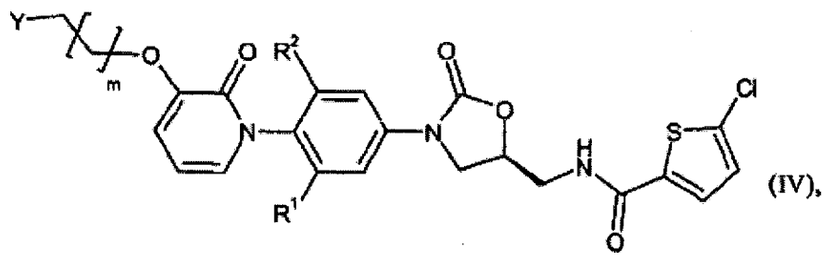


(Ia),

en la que n, R^1, R^2, R^4 y R^5 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula

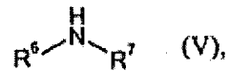


(IV),

en la que m, R^1 y R^2 tienen el significado dado en la reivindicación 1, e

Y representa hidroxi o cloro,

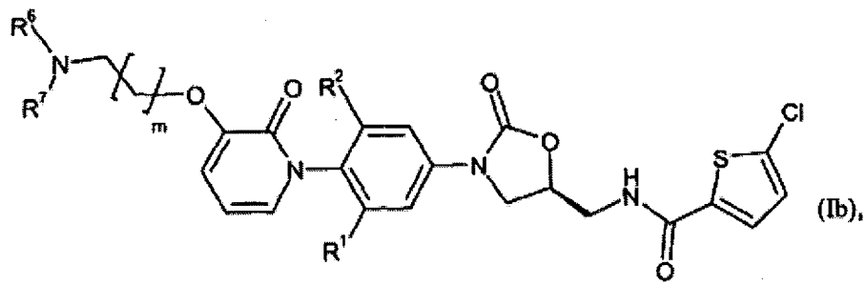
con un compuesto de fórmula



(V),

en la que R^6 y R^7 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

dando un compuesto de fórmula



(Ib),

en la que m, R^1, R^2, R^6 y R^7 tienen el significado dado en la reivindicación 1.

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para impedir la coagulación sanguínea in vitro.

12. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

13. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con otro principio activo.

14. Medicamento según la reivindicación 12 ó 13 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

15. Procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas en humanos y animales usando una cantidad anticoagulantemente efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, un medicamento según una de las reivindicaciones 12 a 13 o un medicamento obtenido según la reivindicación 9 ó 10.

16. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea in vitro, caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulantemente efectiva de

un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6.

17. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hipertonía pulmonar.

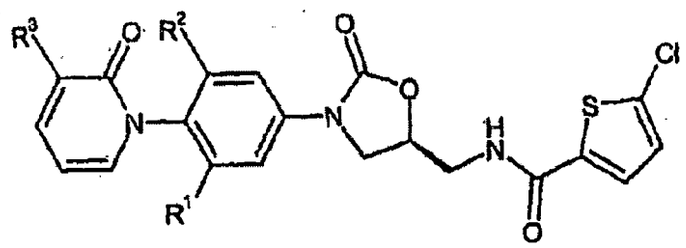
18. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción séptica de órgano, fallo séptico de órgano y fallo de múltiples órganos, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada") y/o del fallo séptico de órgano.

19. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

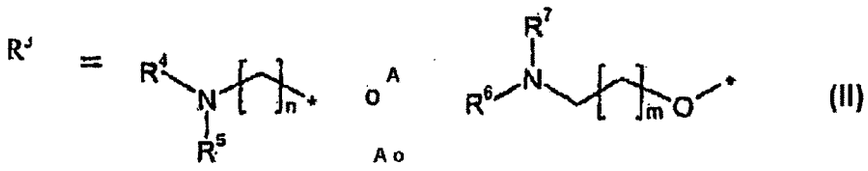
(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Resumen

La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas.



(I)



(II)

395

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-144220- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Este recibo debe ser utilizado Únicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC1/EP2008/000562
Expediente:

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,370
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** 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	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

396

Este recibo debe ser utilizado Unicamente para tramites de Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-144220- -00000-0000
Fecha 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tra: 11 PATENTILIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,364
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

397

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-144220- -00000-0000
Fecha: 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTLIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

Radicado de Mario Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PCT/EP2008/004562
Expediente:

NIT : 800176

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,615
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130514145	30/11/2009	13,319,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54	INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
			TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

398

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-144220- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 405

NIT

sea util...
tramites

Mario Delgado Echeverry e Hijos L...

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,362
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

Marca: Pq1 ep2008/004563

Expediente:

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACIÓN	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

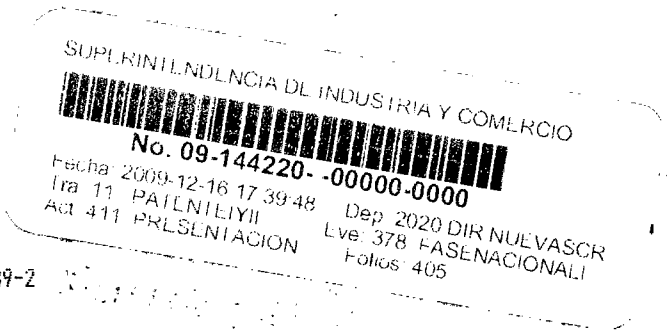
SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

399

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 85,363
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2009

R-71/EP2008/10456Z

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45762861	13/11/2009	9,855,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

400

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

(72) Inventor(es) **ALLERHEILIGEN, Swen; BAUSER, Marcus; HEIMBACH, Dirk; HEITMEIER, Stefan; GNOTH, Mark, Jean; GERDES, Christoph; VON DEGENFELD, Georges; RÖHRIG, Susanne; RESTER, Ulrich; DITTRICH-WENGENROTH, Elke; SAATMANN, Uwe; TERSTEEGEN, Adrian**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		10 2007 028 319.0		**20/06/2007**		**DE**

(85) Fecha inicio fase nacional: **20-01-10**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **07-06-08**
No. de solicitud **PCT/EP08/004562**

(87) Publicación internacional
Fecha: **24 - 12 – 08** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO 2008/155032 A1**

(54) Titulo: **(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA**

401

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**

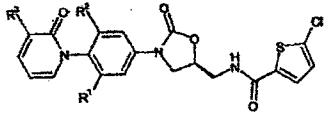
(72)Inventor(es): **ALLERHEILIGEN, Swen; BAUSER, Marcus; HEIMBACH, Dirk; HEITMEIER, Stefan; GNOTH, Mark, Jean; GERDES, Christoph; VON DEGENFELD, Georges; RÖHRIG, Susanne; RESTER, Ulrich; DITTRICH-WENGENROTH, Elke; SAATMANN, Uwe; TERSTEEGEN, Adrian**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

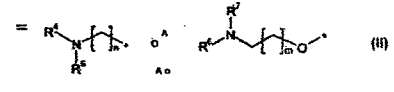
Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	10 2007 028 319.0	**20/06/2007**	**DE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **20-01-10**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **07-06-08**
No. de solicitud **PCT/EP08/004562**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **24 - 12 - 08**
No.Publicación: **WO 2008/155032 A1**



(I)



(II)

(54) Titulo: **(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA**

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas.

CONTINUA AL RESPALDO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) N° de solicitud:
22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) No. Prioridad **10 2007 028 319.0** (32) Fecha **20/06/07** (33) País **DE**

(51) Int Cl:
(71)Solicitante(s) **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT ALLERHEILIGEN, Swen;**
(72) Inventor(es) **BAUSER, Marcus; HEIMBACH, Dirk; HEITMEIER, Stefan; GNOTH, Mark, Jean; GERDES, Christoph; VON DEGENFELD, Georges; RÖHRIG, Susanne; RESTER, Ulrich; DITTRICH-WENGENROTH, Elke; SAATMANN, Uwe; TERSTEEGEN, Adrian**
(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

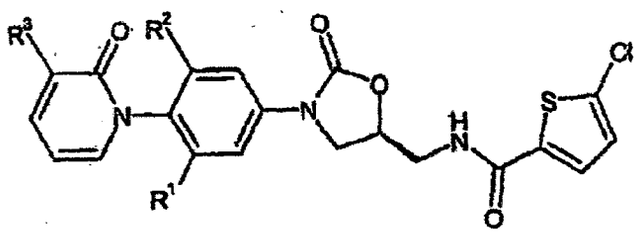
(85) Fecha límite inicio fase nacional: **20-01-10**

Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **07-06-08**
No. de solicitud **PCT/EP08/004562**

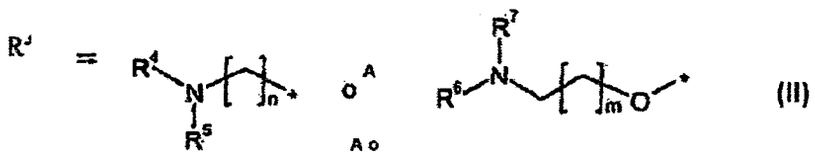
(87)Publicación Internacional
Fecha:**24 -12- 08** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación: **WO 2008/155032 A1**

(54) Título: **(OXAZOLIDINON-5-IL-METIL)-2-TIOFEN-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS Y SU USO EN EL CAMPO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA**

Resumen:
La invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas.



(I)



(II)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-144220- -00000-0000

Fecha: 2009-12-16 17:39:48 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 405

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 144220
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/004562
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2145

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 FEB. 2020
adpa11