



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Nada

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-144718

21. EXPEDIENTE No

54. TÍTULO OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BAYER SCHERING PHARMAKTIEGESELLSCHAFT

DOMICILIO BERLIN, ALEMANIA

74. APODERADO JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

22. BOGOTÁ, D. C.,

99
Recibido:
Por 20-01-2010

1/2

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-144718- -00000-0000
 Fecha: 2009-12-17 16:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 248-238

FÓRMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ 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. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

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/EP08/004564

Fecha: 07-06-08

Publicacion Internacional No. WO 2008/155034 A1

Fecha: 24 - 12 - 08

6

Título (54):

OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

7

Clasificación internacional (51) _____

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

20/06/2007

10 2007 028 320.4

9

Comprobante de pago No.

Fecha:

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

INVENTORES

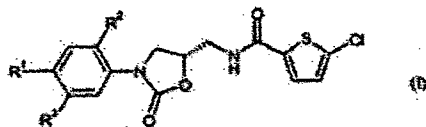
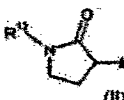
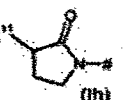
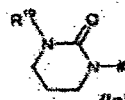
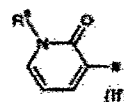
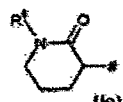
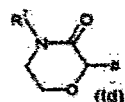
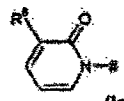
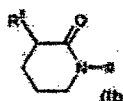
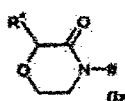
- 1) **RÖHRING, Susanne**
Dietrich-Bonhoeffer-Strasse 66
40724 Hilden, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 2) **HÄRTER, Michael**
Ernst-Ludwig-Kirchner-Strasse 56,
51375 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 3) **GNOTH, Mark, Jean**
Am Hang 53,
40822 Mettmann, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 4) **VON DEGENFELD, Georges**
Carl-Rumpff-Strasse 41
51373 Leverkusen, ALEMANIA
Nacionalidad: Francesa
- 5) **DITTRICH-WENGENROTH, Elke**
Birkenhöhe 39,
42113 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 6) **BUCHMÜLLER, Anja**
Baderweg 72a,
45259 Essen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 7) **ALLERHEILIGEN, Swen**
Beckumsfeld 4,
45259 Essen, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 8) **PERZBORN, Elisabeth**
Am Tescher Busch 13,
42327 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 9) **GERDES, Christoph**
Düsseldorfer Strasse 75
51063 Köln, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 10) **SCHLEMMER, Karl-Heinz**
Wildsteig 22a,
41223 Wuppertal, ALEMANIA
Nacionalidad: Alemana
- 11) **AKBABA, Metin**
Meygner Busch 46,
40880 Ratingen, ALEMANIA
Nacionalidad: Turca

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12X12 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
- ☒ Otros: Informe de Búsqueda de Antecedentes Internacional junto con la traducción
Publicación Internacional No. WO/2008/155034 A1

FIGURA CARACTERISTICA

mit R¹ =

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

FIRMA:

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 23 July 2008 (23.07.2008)		To: BAYER HEALTHCARE AG Law and Patents, Patents and Licensing 51368 Leverkusen ALLEMAGNE	
Applicant's or agent's file reference BHC071046-WO			IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/004564	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 028 320.4	DE	16 June 2008 (16.06.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail PT06.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 06
---	--

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 (<i>day/month/year</i>) 08 April 2009 (08.04.2009)	ALLEMAGNE
Applicant's or agent's file reference BHC071046-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/004564	International filing date (<i>day/month/year</i>) 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
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

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 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:

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

Authorized officer _____

Blanc Veronique

e-mail PT06.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 06

Facsimile No. +41 22 338 82 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.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) 11 November 2009 (11.11.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BHC071046-WO	
International application No. PCT/EP2008/004564	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-Bonhoeffer-Strasse 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 Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Villechaise Patrick
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.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) 11 November 2009 (11.11.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC071046-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/004564	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-Rumpf-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 Villechaise Patrick e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.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) 11 November 2009 (11.11.2009)	
Applicant's or agent's file reference BHC071046-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/004564	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-Strasse 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 Strasse 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 Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Villechaise Patrick
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/155034 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 409/12 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/004564

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 028 320.4 20. Juni 2007 (20.06.2007) DE

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

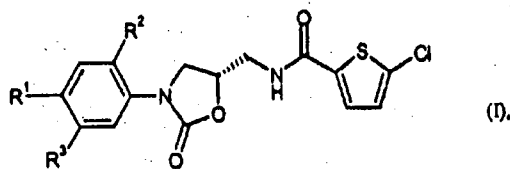
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RÖHRIG, Susanne
[DE/DE]; Auf dem Kolksbruch 5, 40724 Hilden (DE).
HÄRTER, Michael [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirch-
ner-Strasse 56, 51375 Leverkusen (DE). GNOTH, Mark,
Jean [DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). DE-
GENFELD, Georges [DE/DE]; Carl-Rumpf-Strasse 41,
51373 Leverkusen (DE). DITTRICH-WENGENROTH,
Elke [DE/DE]; Birkenhöhe 39, 42113 Wuppertal (DE).
BUCHMÜLLER, Anja [DE/DE]; Baderweg 72a, 45259
Essen (DE). ALLERHEILIGEN, Sven [DE/DE]; Beck-
umsfeld 4, 45259 Essen (DE). PERZBORN, Elisabeth
[DE/DE]; Am Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE).
GERDES, Christoph [DE/DE]; Christian-Hess-Strasse
81, 51373 Leverkusen (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz

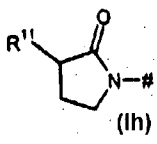
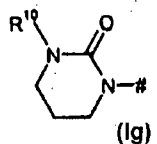
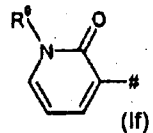
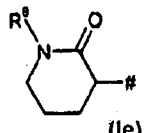
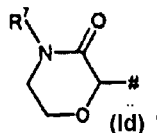
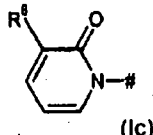
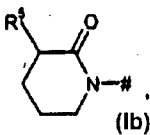
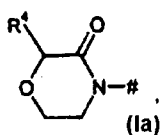
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THE USE THEREOF

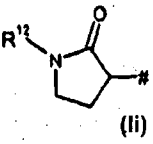
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE UND IHRE VERWENDUNG



mit R' =



oder



(57) Abstract: The invention relates to novel substituted oxazolidinones of the formula (I), a method for the production thereof, the use thereof for the treatment and/or prophylaxis of diseases, and the use thereof for the production of medications for the treatment and/or prophylaxis of diseases, particularly of thromboembolic disorders. Formula (I) where R' = formula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) or (Ii).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue substituierte Oxazolidinone der Formel (I), 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. Formel (I) mit R' = Formel (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) oder (Ii).



[DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). AK-BABA, Metin [TR/DE]; Meygner Busch 46, 40880 Ratingen (DE).

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

(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,

(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
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Substituierte Oxazolidinone und ihre Verwendung

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 kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin. Durch anschließende Quervernetzung der Fibrin-Monomere kommt es zur Bildung von Blutgerinnseln und damit zur Blutstillung. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

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 thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

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].

- 2 -

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

- 5 Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral
10 unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen [Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994,
15 Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“].

- Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte
20 bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, „Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range“ *Chest* 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*, „Managing oral anticoagulant therapy“ *Chest* 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*, „Interactions of warfarin with drugs and food“ *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683].
25

- In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibition von Faktor Xa. Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor Xa eines der wichtigsten Targets für antikoagulatorische Wirkstoffe dar [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“ *Drugs Fut.* 2002, 27,
30

- 3 -

- 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, „Serine proteases as targets for antithrombotic therapy“ *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, „New anticoagulant therapy“ *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77; A. Casimiro-Garcia *et al.*, „Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors“ *Expert Opin. Ther. Patents* 2006, 15, 119-145].

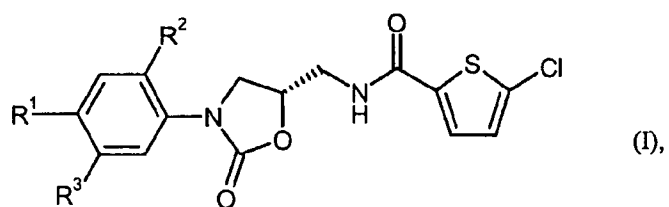
Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nicht-peptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind. Eine große Anzahl von direkten Faktor Xa-Inhibitoren ist bislang bekannt [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, „Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“ *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, „New antithrombotic drugs on the horizon“ *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 781-797; M.L. Quan, J.M. Smallheer, „The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances“ *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* 2004, 7, 460-469]. Oxazolidinone als nicht-peptidische, niedermolekulare Faktor Xa-Inhibitoren sind beschrieben in WO 01/47919.

- 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. Die therapeutische Breite eines antithrombotischen Wirkstoffes ist abhängig von der Veränderung der Plasmaspiegel eines Wirkstoffes im Tagesverlauf nach Medikamenteneinnahme. Als Maß kann hierfür das peak-to-trough-Verhältnis herangezogen werden, also das Verhältnis zwischen dem Maximalspiegel nach Medikamenteneinnahme und dem Minimalspiegel am Ende des Behandlungsintervalls. Für ein optimales orales antithrombotisches Arzneimittel sollte dieses peak-to-trough-Verhältnis möglichst klein sein, so dass durch verminderte Maximalspiegel das Auftreten von Blutungen vermieden und durch genügend hohe Minimalspiegel noch antithrombotische Wirksamkeit während des ganzen Behandlungsintervalls gewährleistet wird.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher die Bereitstellung neuer alternativer Verbindungen mit vergleichbarer oder verbesserter Wirkung und einem breiten therapeutischen Fenster, zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere von thromboembolischen Erkrankungen, bei Menschen und Tieren.

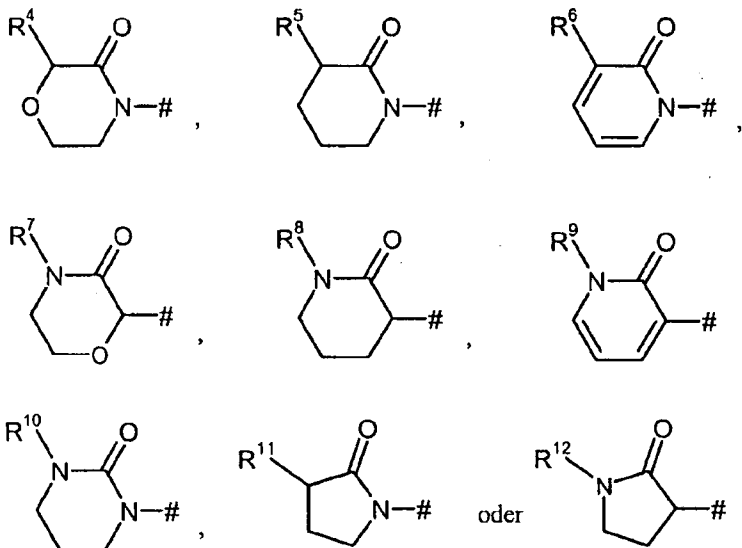
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel

- 4 -



in welcher

R¹ für eine Gruppe der Formel



5 steht,

wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

10

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,

- 5 -

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

5 R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

10 R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

15 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

20 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

25 R¹¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

- 6 -

R^{12} für Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl steht,

worin C_2 - C_3 -Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C_1 - C_3 -Alkoxy und C_3 - C_6 -Cycloalkyloxy,

5 R^2 für Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

R^3 für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Methoxymethyl steht,

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

10 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.

15 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.

20 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
25 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, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
30 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

- 7 -

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

5 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

10 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

15 inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy steht für einen linearen Alkylrest mit in der Regel 1 bis

20 3, bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl und *n*-Propyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy und *n*-Propoxy.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25 •

Cycloalkyloxy steht für eine Cycloalkyloxygruppe mit in der Regel 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy und Cyclohexyloxy.

In den Formeln der Gruppe, die für R¹ stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils

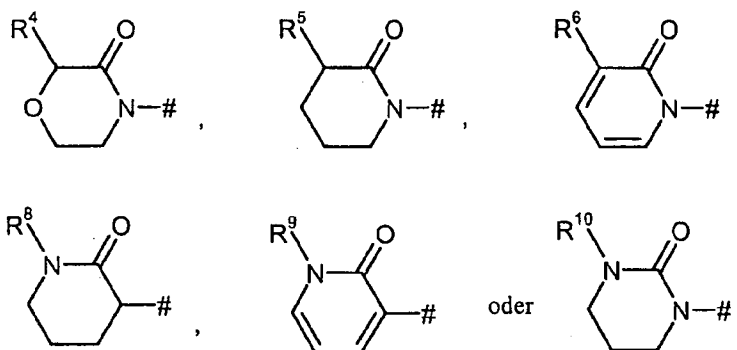
30 ein # steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH₂-Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Atom, an das R¹ gebunden ist.

- 8 -

Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

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

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

10 # die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

15

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy steht,

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

20

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

- 9 -

worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

5 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

10 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

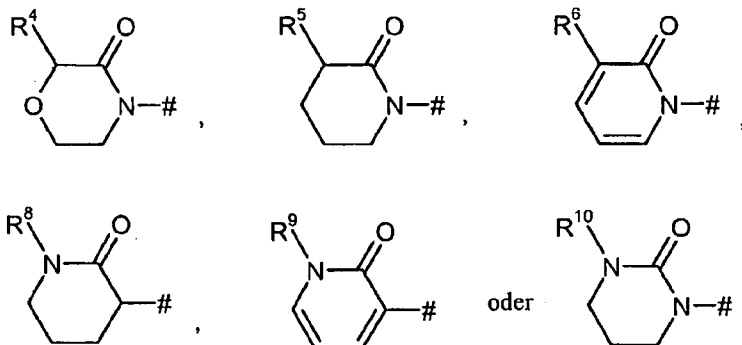
R² für Fluor oder Chlor steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxymethyl steht,

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

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

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

20 # die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

- 10 -

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht,

R^6 für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyeth-1-yl oder 2-Hydroxyeth-1-oxy steht,

5 R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^9 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^{10} für Methyl, Ethyl oder 2-Hydroxyeth-1-yl steht,

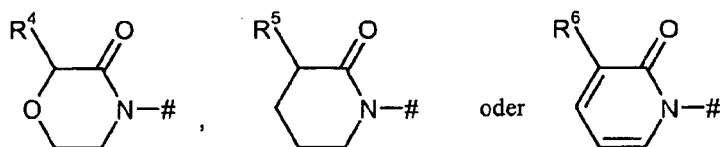
R^2 für Fluor oder Chlor steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

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

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

R^1 für eine Gruppe der Formel



steht,

15 wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R^4 für Wasserstoff steht,

R^5 für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht,

R^6 für Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyeth-1-oxy steht,

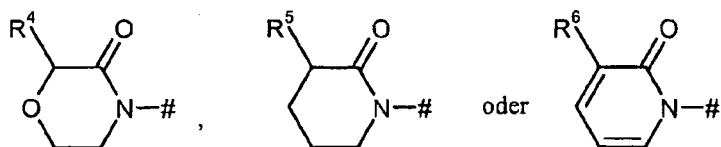
20 R^2 für Fluor oder Chlor steht,

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

- 11 -

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

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

5 wobei

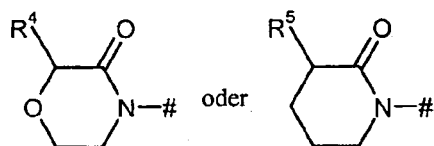
die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht,

R⁶ für Hydroxymethyl, 2-Hydroxyeth-1-yl oder 2-Hydroxyeth-1-oxy steht.

10 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

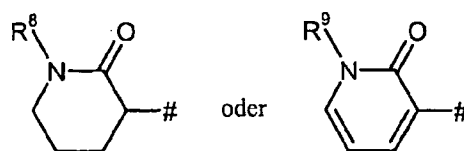
die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

15 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für eine Gruppe der Formel

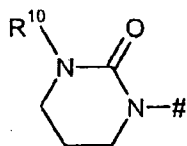
- 12 -



steht,

wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

5 R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht.Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R¹ für eine Gruppe der Formel

steht,

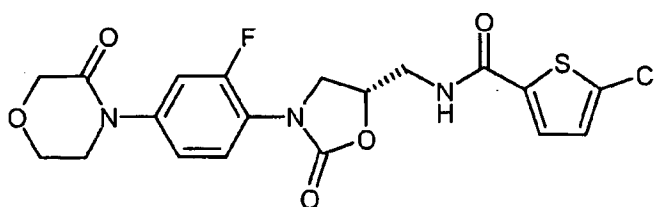
10 wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R¹⁰ für Methyl, Ethyl oder 2-Hydroxyeth-1-yl steht.Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Fluor oder Chlor steht.Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Fluor steht.15 Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R³ für Wasserstoff steht.Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R² für Fluor und R³ für Wasserstoff steht.

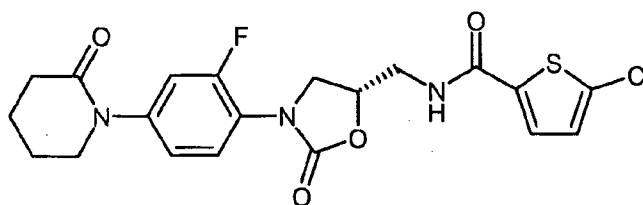
Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-(((5S)-3-[2-fluor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophen-2-carbonsäureamid der Formel

- 13 -



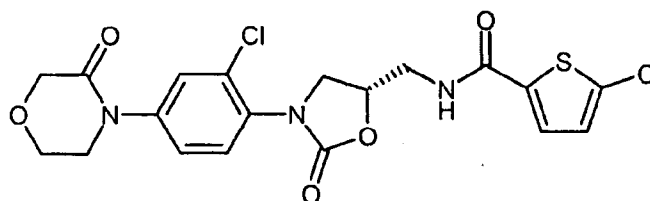
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 1 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-3-[2-fluor-4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-thiophen-2-carbonsäureamid der Formel



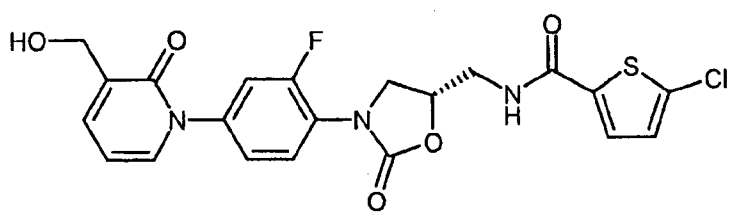
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 11 beschrieben.

Besonders bevorzugt ist auch die Verbindung 5-Chlor-N-({(5S)-3-[2-chlor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-thiophen-2-carbonsäureamid der Formel



sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 12 beschrieben.

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



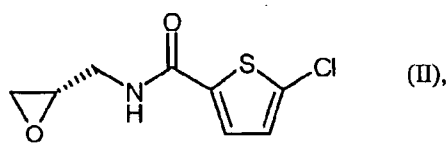
sowie ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze. Die Verbindung ist in Beispiel 22 beschrieben.

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.

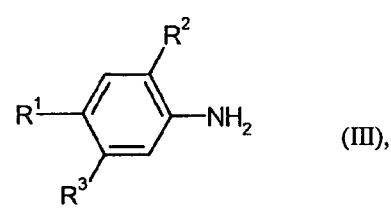
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

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 Verbindung der Formel

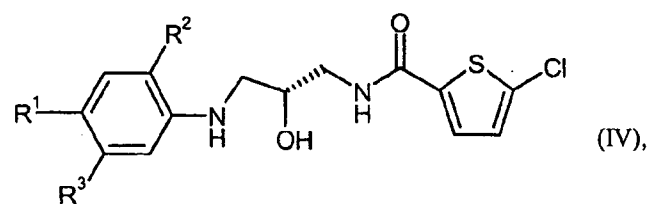


in der ersten Stufe mit Verbindungen der Formel



in welcher R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, zu Verbindungen der Formel

- 15 -



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

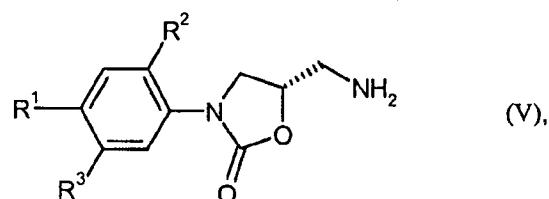
umgesetzt werden,

und in der zweiten Stufe in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B.

5 Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der Formel (I) cyclisiert werden

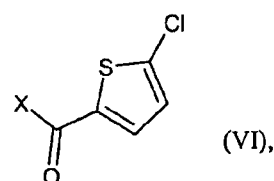
oder

[B] die Verbindungen der Formel



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der Formel



in welcher

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

umgesetzt werden.

15 Sind Hydroxygruppen während des Verfahrens geschützt, z. B. durch eine Silylschutzgruppe, so werden diese nach Beendigung des Verfahrens [A] oder [B] nach dem Fachmann bekannten

Methoden abgespalten, z. B. durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran.

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
5 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
10 Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

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

15 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 oder Aluminiumtrichlorid, bevorzugt ist Magnesiumperchlorat.

Die Umsetzung der zweiten Stufe nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten
20 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-
25 pyridin.

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

Wenn bei Verfahren [B] X für Halogen steht, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich
30 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.

- 5 Wenn bei Verfahren [B] X für Hydroxy steht, 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
10 Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

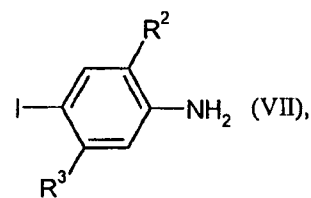
- Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (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 Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)-
15 phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (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
20 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
30 durchgeführt.

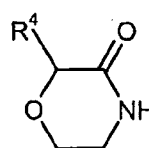
Die Verbindungen der Formeln (II) und (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III), in denen die Gruppe der Formel R^1 über ein Stickstoffatom an den Phenylring gebunden ist, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

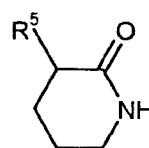


5 in welcher R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

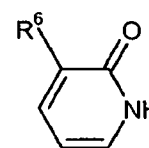
mit Verbindungen der Formel



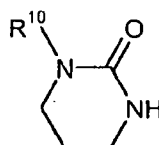
(VIIIa)



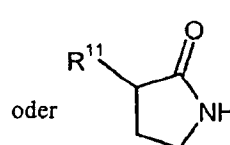
(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)



(VIIIe)

in welcher R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Kupfer(I)-
 10 Salzes, einer Base und eines Diamin-Liganden, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 60°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise aprotische Lösungsmittel wie Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt ist Dioxan.

Kupfer(I)-Salze sind beispielsweise Kupfer(I)-jodid, Kupfer(I)-chlorid oder Kupfer(I)-oxid,
 15 bevorzugt ist Kupfer(I)-jodid.

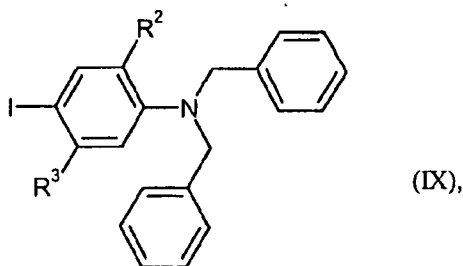
Basen sind beispielsweise Kaliumphosphat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt ist Kaliumphosphat.

- 19 -

Diamin-Liganden sind beispielsweise 1,2-Diamine wie *N,N'*-Dimethylethyldiamin oder 1,2-Diaminocyclohexan, bevorzugt ist *N,N'*-Dimethylethyldiamin.

Die Verbindungen der Formeln (VII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId) und (VIIe) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (VII) in der oben beschriebenen Synthese durch Verbindungen der Formel

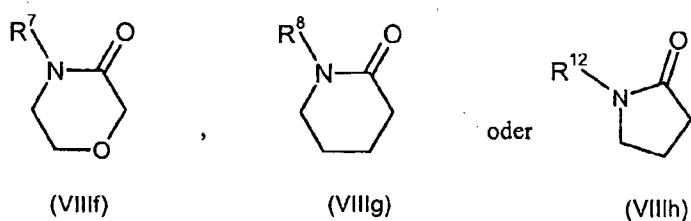


in welcher R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, ersetzt werden.

10 Nach der Umsetzung erfolgt eine hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen nach dem Fachmann bekannten Reaktionsbedingungen, um zu den Verbindungen der Formel (III) zu gelangen. Reaktionsbeispiele sind in den Beispielen aufgeführt.

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

15 Die Verbindungen der Formel (III), in denen die Gruppe der Formel R^1 gesättigt ist und über ein Kohlenstoffatom an den Phenylring gebunden ist, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in der ersten Stufe Verbindungen der Formel



in welcher R^7 , R^8 und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

20 mit einer starken Base und einem Zinksalz,

- 20 -

und in der zweiten Stufe ohne vorherige Isolierung der Zwischenstufe mit Verbindungen der Formel (IX) und einem Palladium-Komplex umgesetzt werden,

und in der dritten Stufe die Benzylgruppen nach dem Fachmann bekannten Reaktionsbedingungen hydrogenolytisch abspalten werden.

- 5 Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 0°C bei Normaldruck.

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

- 10 Inerte Lösemittel für beide Reaktionsschritte sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, gegebenenfalls im Gemisch mit Kohlenwasserstoffen wie beispielsweise Hexan, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Starke Basen sind beispielsweise *sec.*-Butyllithium, *tert.*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumhexamethyldisilazid, bevorzugt ist *sec.*-Butyllithium.

- 15 Das Zinksalz ist beispielsweise Zinkchlorid.

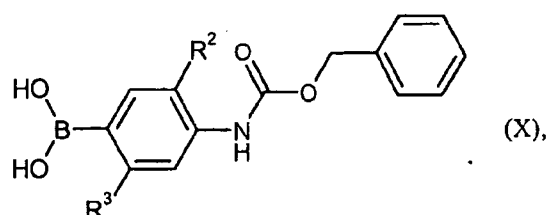
Palladium-Komplexe werden *in-situ* aus Palladiumverbindungen und Liganden gebildet. Als Palladiumverbindungen eignen sich zum Beispiel Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), Bis(dibenzylidenacton)palladium(0), bevorzugt ist Bis(dibenzylidenacton)palladium(0).

- 20 Liganden sind beispielsweise 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl, Binaphthyl oder *N*-heterocyclische Carbenliganden, bevorzugt ist 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl.

Die Verbindungen der Formeln (VIII f), (VIII g) und (VIII h) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

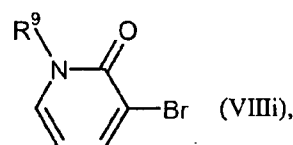
- 25 Die Verbindungen der Formel (III), in denen die Gruppe der Formel R¹ ungesättigt ist und über ein Kohlenstoffatom an den Phenylring gebunden ist, sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in der ersten Stufe Verbindungen der Formel

- 21 -



in welcher R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5 in welcher R^9 die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden,

und in der zweiten Stufe die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe abgespalten wird, um zu den Verbindungen der Formel (III) zu gelangen.

Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von etwas Wasser, in Gegenwart einer Base und eines Palladiumkatalysators, sowie
 10 gegebenenfalls in Gegenwart eines Liganden, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösemittel sind beispielsweise Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan, bevorzugt ist 1,2-Dimethoxyethan.

Basen sind beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, bevorzugt ist
 15 eine 2-molare Lösung von Natriumcarbonat in Wasser.

Palladiumverbindungen sind beispielsweise Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), bevorzugt ist Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0).

Liganden sind beispielsweise hydrolysestabile Phosphinliganden wie Triphenylphosphin.

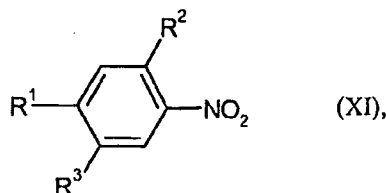
20 Die Umsetzung der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Säure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

- 22 -

Inerte Lösemittel-Säure-Mischungen sind beispielsweise Chlorwasserstoffsäure in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Bevorzugt ist Chlorwasserstoffsäure in Dioxan bei Raumtemperatur.

- Die Verbindungen der Formeln (X) und (VIIIi) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten
 5 Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

In einem alternativen Verfahren können die Verbindungen der Formel (III) hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

- 10 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.

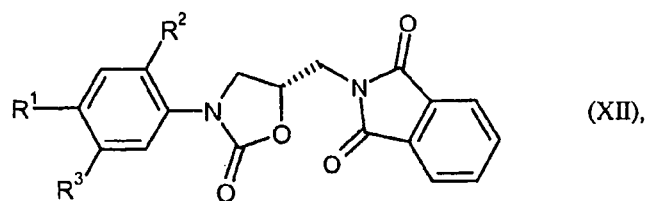
- Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid
 15 oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff oder Zinndichlorid.

- 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,
 20 oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Methanol, Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid.

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

- 25 Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel

- 23 -



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

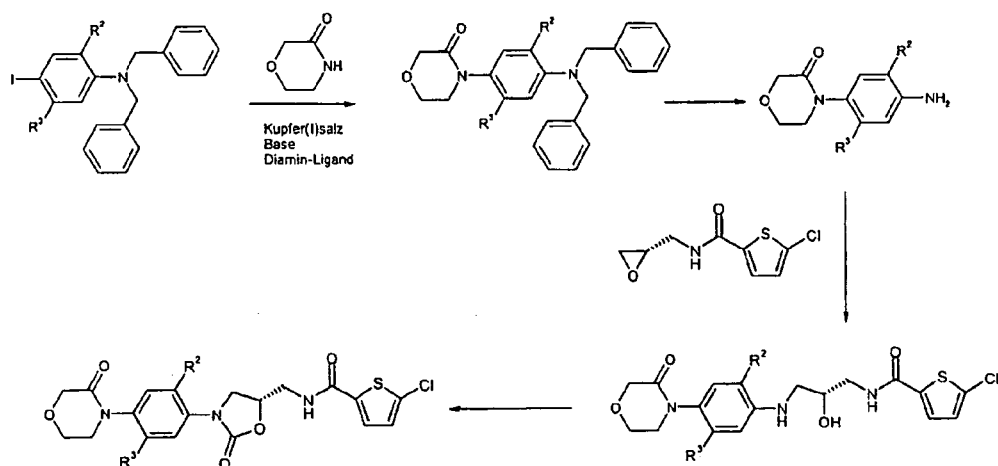
die Phthalimid-Schutzgruppe gespalten wird.

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

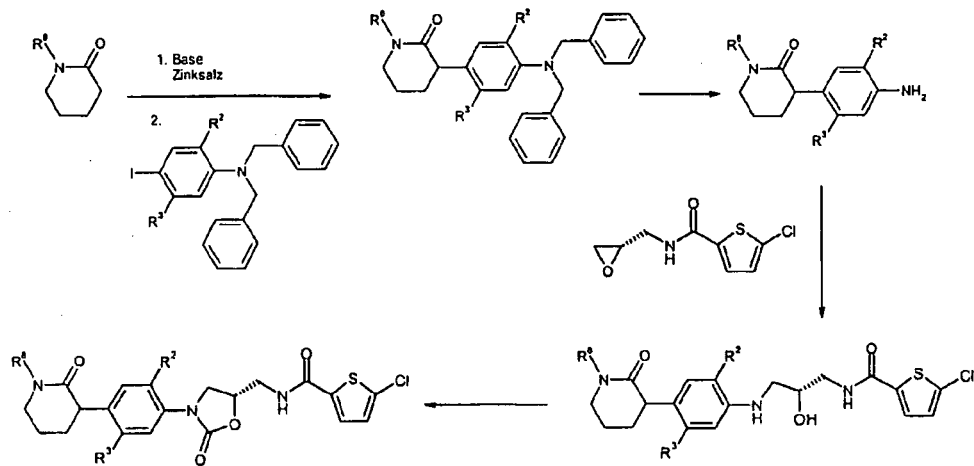
Die Verbindungen der Formel (XII) sind bekannt, lassen sich wie unter Verfahren [A] beschrieben aus den entsprechenden Epoxiden herstellen oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

- 10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheseschemata veranschaulicht werden:

Schema 1



Schema 2



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

- 5 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 Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa, die insbesondere als Antikoagulantien wirken.

- 10 Darüber hinaus verfügen die erfindungsgemäßen Verbindungen über günstige physikochemische Eigenschaften und eine große therapeutische Breite, 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.

- 15 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
- 20 Nierenvenenthrombosen, transitorische ischämische Attacken sowie thrombotischer und thromboembolischer Hirschlag.

- 25 -

Die Substanzen 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
5 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
10 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
15 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.

20 Der Begriff "pulmonale Hypertonie" umfasst bestimmte Formen der pulmonalen Hypertonie. 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 Thromboembolien (CTEPH).

Der Begriff "pulmonale arterielle 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).
25

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),
30 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, here-

- 26 -

ditäre Teleangiectasie, 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.

- 5 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.

- 10 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 von Faktor Xa-Inhibitoren
15 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
20 Prophylaxe von Sepsis (oder Septikämie), Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septische Organdysfunktion, septisches Organversagen und Multiorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), Septischer Schock, DIC ("Disseminated Intravascular coagulation", oder "Verbrauchskoagulopathie") und/oder des septischen Organversagens in Betracht.

- 25 "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
30 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

- 27 -

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
5 "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
10 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,
15 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 Oberfläche von geschädigten Endothelzellen, Fremdkörperoberflächen oder verletztem extravaskulärem Gewebe zur massiven Aktivierung des Gerinnungssystems. Als Folge kommt es
20 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
25 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.

30 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:

- 28 -

- Antibiotische Therapie

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

- 5
 - Flüssigkeitstherapie
z.B. Kristalloide oder kolloidale Flüssigkeiten.
 - Vasopressoren
z.B. Norepinephrine, Dopamine oder Vasopressin
 - Inotrope Therapie
10 z.B. Dobutamin
 - Kortikosteroide
z.B. Hydrokortison, oder Fludrokortison
 - rekombinantes humanes aktivierte Protein C
Xigris
- 15
 - 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
- 20
 - Sedierung, Analgesierung und neuromuskuläre Blockade

Sedierung: z.B. Diazepam, Lorazepam, Midazolam oder Propofol. Opiode: z.B. Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Meperidin oder Remifentanyl. NSAIDs: z.B. Ketorolac, Ibuprofen oder Acetaminophen. Neuromuskuläre Blockade: z.B. Pancuronium
 - Glukose-Kontrolle
25 z.B. Insulin, Glukose
 - Nierenersatzverfahren
z.B. kontinuierliche veno-venöse-Hämodialyse oder intermittierende Hämodialyse. Dopamin niedrig-dosiert zur renalen Protektion.

- 29 -

- Antikoagulantien

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

- Bikarbonat-Therapie

5 • 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,
- 10 zur Beschichtung künstlicher Oberflächen von *in vivo* oder *ex vivo* eingesetzten medizinischen Hilfsmitteln und Geräten oder bei biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

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

- 15 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 Verwen-
- 20 dung 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 enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen von

A) Verbindungen der Formel (I) mit

B) anderen pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

- 30 -

Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich.

Plättchenaggregationshemmer sind beispielsweise Acetylsalicylsäure (wie beispielsweise Aspirin),
10 Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix) und Prasugrel,

oder Integrinantagonisten wie beispielsweise Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban und Fradafiban.

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

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

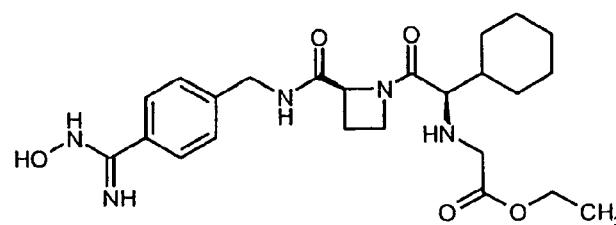
M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, *Press Release* 2008, February 14),

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

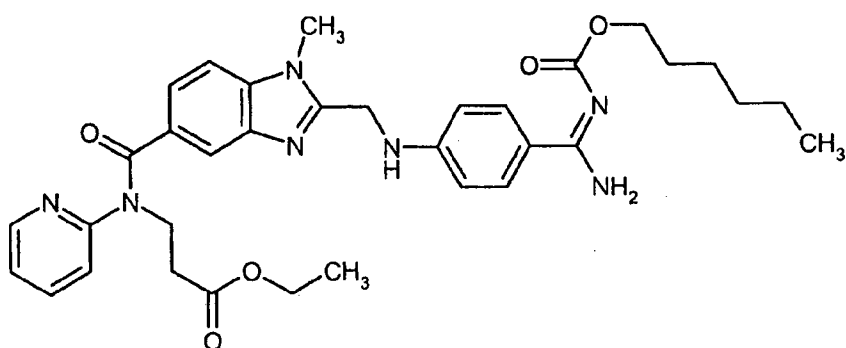
und direkte Thrombin Inhibitoren (DTI).

20 Direkte Thrombin Inhibitoren sind beispielsweise:

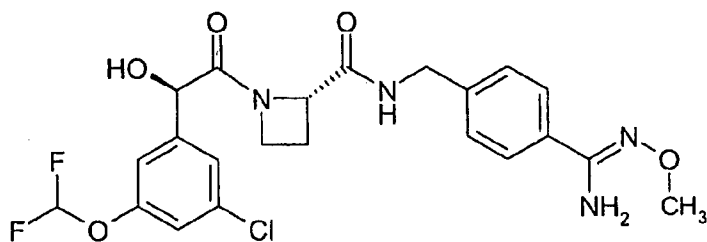
- Exanta (Ximelagatran)



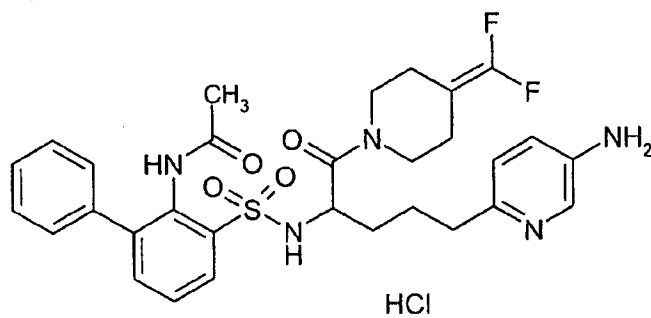
- Rendix (Dabigatran)



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

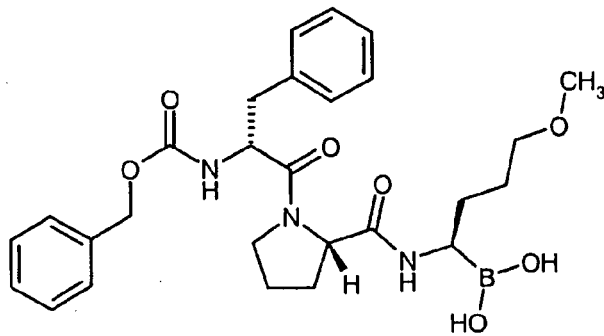


- SSR-182289A [J. Lorrain *et al.* *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003, 304, 567-574; J-M Altenburger *et al.* *Bioorg.Med.Chem.* 2004, 12, 1713-1730]

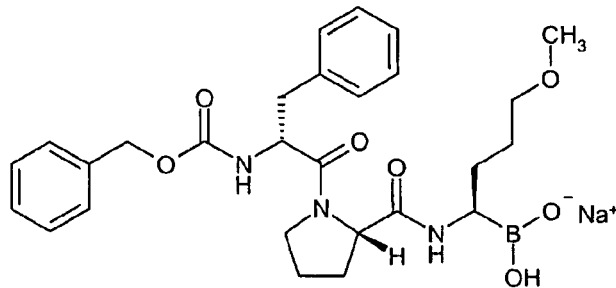


- TGN-167 [S. Combe *et al.* *Blood* 2005, 106, abstract 1863 (ASH 2005)]
- *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-phenylalanyl-*N*-[(1*S*)-1-(dihydroxyboryl)-4-methoxybutyl]-*D*-prolinamid [WO 2005/084685]

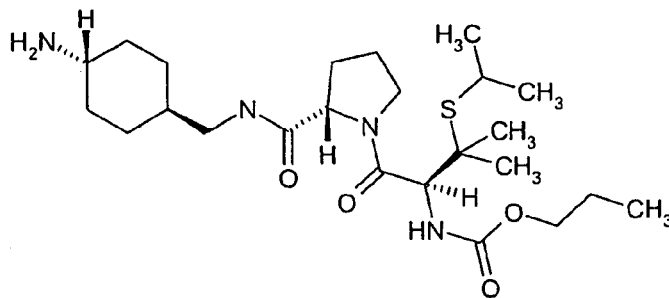
- 32 -



- TGN-255 (Flovagatran)



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



5

- 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]

10 Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) sind beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase und Urokinase.

Lipidsenker sind insbesondere HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US

- 33 -

4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772) und Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995).

Koronartherapeutika/Vasodilatoren sind insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, 5 Fosinopril, Quinapril und Perindopril, oder AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan und Temisartan, oder β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol und Timolol, oder alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten wie 10 beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin und Terazosin, oder Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid und Dihydralazin, oder Calciumkanalblocker 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 15 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 07/045370, WO 07/045433).

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

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungs- 25 gemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere der zuvor genannten Kombinationswirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

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 30 Implantat bzw. Stent.

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

- 34 -

- 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/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.
- 10 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.
- 15 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,
- 20 Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale 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
- 25
- 30 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.

- 5 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.

- 10 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, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen**

DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d	Tag(e)
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
ee	Enantiomerenüberschuss
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

LC-MS- und HPLC-Methoden

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

Methode 2: Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x
10 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure (70%-ig) / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril;

- 37 -

Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 9 min 0% B → 9.2 min 2% B → 10 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3: 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: 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 5: Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; 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: 208-400 nm.

Methode 6: Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HypURITY Aquastar 3µ 50 mm x 2.1 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 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 7: 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) / 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B → 0.5 min 2% B → 4.5 min 90% B → 15 min 90% B → 15.2 min 2% B → 16 min 2% B; Fluss: 0.75 ml/min; Säulentemperatur: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8: 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.

- 38 -

Methode 9: 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).

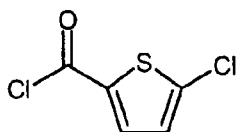
5 Methode 10: Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0.33 µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 70°C; Inlet: 250°C; Gradient: 70°C, 30°C/min → 310°C (3 min halten).

Methode 11: Säule: GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 10 µM, 250 mm x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufmittel und Gradientenprogramm: Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 (0–3 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 → 95:5 (3–27 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 95:5 (27–34 min), Acetonitril/0.1% wässrige Ameisensäure 10:90 (34–38 min);
10 Temperatur: 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

- 39 -

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid



- 5 Eine Suspension von 51.2 g (0.315 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure in 307 ml Dichlormethan wird mit 137 ml (1.57 mol) Oxalsäuredichlorid versetzt. Nach Zugabe von 2 Tropfen DMF wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden das Lösemittel und überschüssiges Oxalylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert. Das Produkt siedet bei 74-78°C und einem Druck von 4-5 mbar. Es werden
- 10 50.5 g (87% d. Th.) eines Öls erhalten, das beim Lagern im Kühlschrank fest wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H).

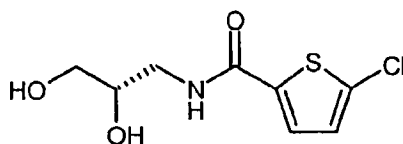
GC/MS (Methode 9): $R_t = 5.18$ min.

MS (EI+, m/z): 180/182/184 (2 $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) M^+ .

Beispiel 2A

- 15 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid

(entnommen aus: C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, DE-10300111-A1 (2004).)



- 461 g (4.35 mol) Natriumhydrogencarbonat und 350 g (3.85 mol) (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol-Hydrochlorid werden bei 13-15°C in 2.1 l Wasser vorgelegt und mit 950 ml 2-Methyltetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Kühlung bei 15-18°C 535 g
- 20 (2.95 mol) 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (Verbindung aus Beispiel 1A) in 180 ml Toluol über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird in mehreren Schritten mit insgesamt 1.5 l Toluol versetzt. Das

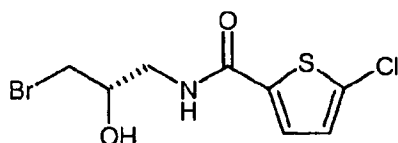
- 40 -

ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet. Man erhält 593.8 g (92% d. Th.) Produkt.

Beispiel 3A

5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid

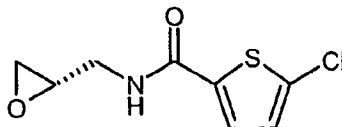
5 (entnommen aus: C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, DE-10300111-A1 (2004).)



Zu einer Suspension von 100 g (0.423 mol) der Verbindung aus Beispiel 2A in 250 ml Eisessig werden bei 21-26°C über einen Zeitraum von 30 Minuten 301.7 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben. Anschließend werden 40 ml Essigsäureanhydrid
10 zugegeben und der Reaktionsansatz wird drei Stunden bei 60-65°C gerührt. Bei 20-25°C werden dann über einen Zeitraum von 30 Minuten 960 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 Stunden unter Rückfluss und dann über Nacht bei 20-25°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Lösungsmittel im Vakuum bei ca. 95 mbar abdestilliert. Die zurückbleibende
15 Suspension wird mit 50 ml n-Butanol und 350 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 89.8 g (71 % d. Th.) Produkt.

Beispiel 4A

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



Eine Lösung von 50 g (0.167 mol) der Verbindung aus Beispiel 3A in 500 ml wasserfreiem THF
20 wird mit 155 g (1.12 mol) gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt und bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Anschließend werden die anorganischen Salze über eine Schicht von Kieselgur abgesaugt, zweimal mit je 100 ml THF gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur eingengt. Es werden 36 g (81% d. Th.) Produkt erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.81 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H),
25 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H).

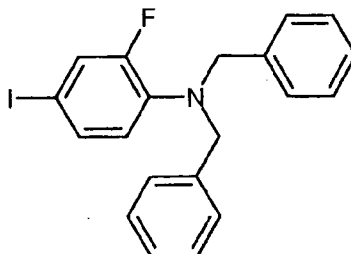
- 41 -

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.52$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 218/220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 235/237 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 5A

N,N-Dibenzyl-2-fluor-4-jodanilin



5

24.37 g (0.103 mol) 2-Fluor-4-jodanilin, 31.8 ml (0.267 mol) Benzylbromid, 23.98 g (0.226 mol) Natriumcarbonat und 1.9 g (5.14 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumjodid werden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 200 ml Dichlormethan sechs Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase wird mit
 10 Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel gereinigt. Es werden 35 g (82% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.48 (1H, dd), 7.32-7.21 (m, 11H), 6.69 (dd, 1H), 4.33 (s,
 15 4H).

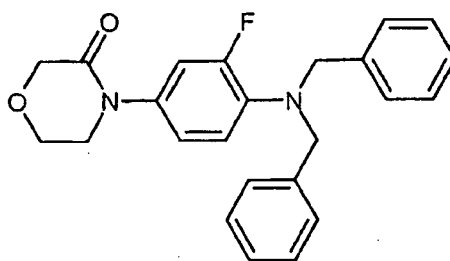
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.87$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 6A

4-[4-(Dibenzylamino)-3-fluorphenyl]morpholin-3-on

- 42 -



1.5 g (3.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A werden in 20 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und nacheinander mit 0.45 g (4.49 mmol) Morpholinon, 137 mg (0.719 mmol) Kupfer(I)-jodid, 1.53 g (7.19 mmol) Kaliumphosphat und 153 μ l (1.44 mmol) *N,N'*-Dimethylethylendiamin versetzt. Die Rückflussapparatur wird durch wiederholtes Anlegen eines leichten Vakuums und Begasen mit Argon inertisiert. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit läßt man auf Raumtemperatur abkühlen. Es wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 1.38 g (98% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

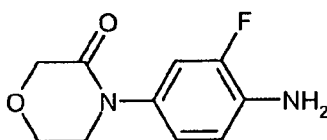
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 9H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H).

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.78$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 7A

4-(4-Amino-3-fluorphenyl)morpholin-3-on



20 Methode 1:

700 mg (1.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A werden in 70 ml Ethanol gelöst und mit 95 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt. Es wird bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 bar eine Stunde lang hydriert. Dann wird vom Katalysator über wenig

Kieselgur abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Es werden 378 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.04 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.17 (s, breit, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H).

5 HPLC (Methode 1): R_t = 0.93 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 211 (M+H)⁺, 228 (M+NH₄)⁺.

Methode 2:

Eine Suspension von 29.6 g (125 mmol) 2-Fluor-4-iodanilin, 15.8 g (156 mmol, 1.25 eq.) Morpholin-3-on [J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 1566-1583], 9.5 g
10 (50 mmol, 0.4 eq.) Kupfer(I)iodid, 53.1 g (250 mmol, 2 eq.) Kaliumphosphat und 8.0 ml (75 mmol, 0.6 eq.) N,N'-Dimethylethylendiamin in 300 ml Dioxan wird unter Argon über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen auf RT über eine Kieselgur-Schicht
filtriert und der Rückstand mit Dioxan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum
eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel 60,
15 Dichlormethan/Methanol 100:1 → 100:3). Es werden 24 g (74% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

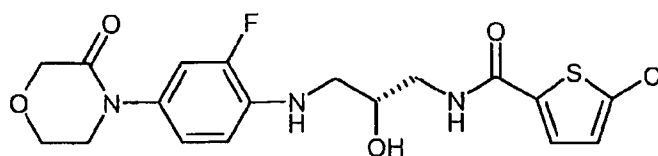
LC-MS (Methode 4): R_t = 0.87 min;

MS (ESIpos): m/z = 211 [M+H]⁺;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.05 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.11
20 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H).

Beispiel 8A

5-Chlor-N-[(2R)-3-[[2-fluor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



25 Eine Lösung von 376 mg (1.79 mmol) des Produktes aus Beispiel 7A und 429 mg (1.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A in 10 ml Acetonitril wird mit 600 mg (2.69 mmol)

- 44 -

Magnesiumperchlorat versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Es werden 503 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

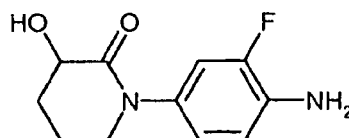
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.33 (t, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.39-3.22 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.75 min.

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 428/430 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺, 445/447 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 9A

rac-1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-hydroxypiperidin-2-on



15

Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 823 mg (3.47 mmol) 2-Fluor-4-jodanilin und 500 mg (4.34 mmol) racemischem 3-Hydroxypiperidin (CAS-Nr. 116908-80-6) 703 mg (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 6.93 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.11 (s, breit, 2H), 5.10 (d, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H).

20

LC/MS (Methode 3): R_t = 0.82 min.

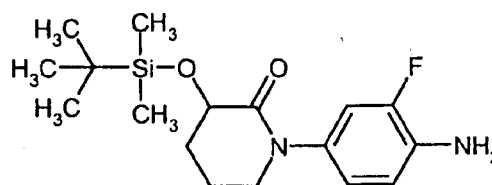
MS (ES⁺, *m/z*): 225 (M+H)⁺.

Beispiel 10A

rac-1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-[[*tert*.-butyl(dimethyl)silyl]oxy]piperidin-2-on

25

- 45 -



Eine Lösung von 673 mg (3.00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9A in 10 ml wasserfreiem DMF wird mit 543 mg (3.60 mmol) *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid und 306 mg (4.50 mmol) Imidazol versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach zwei Stunden wird das DMF am Rotationsverdampfer zum größten Teil entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einrotieren werden 963 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

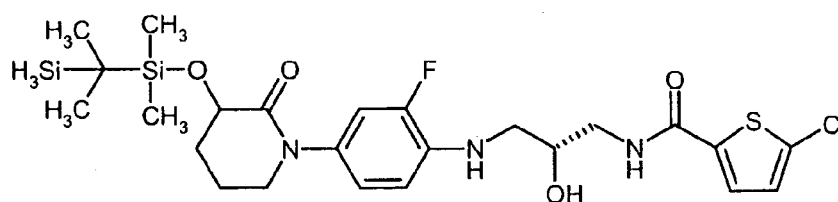
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6.91 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.10 (s, breit, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 2.71 min.

MS (ES⁺, m/z): 339 (M+H)⁺.

Beispiel 11A

5-Chlor-*N*-[(2R)-3-[[4-(3-{[dimethyl(1-methyl-1-silylethyl)silyl]oxy}-2-oxopiperidin-1-yl)-2-fluorphenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 960 mg (2.84 mmol) des Produktes aus Beispiel 10A und 679 mg (3.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 902 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.27 (t, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.20-3.14

- 48 -

Analog dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden aus 1.097 g (2.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A 605 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

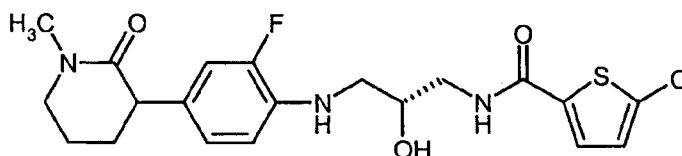
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.93 (s, breit, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H).

5 HPLC (Methode 1): R_t = 2.68 min.

MS (ES⁺, m/z): 223 (M+H)⁺.

Beispiel 15A

5-Chlor-N-[(2R)-3-{{[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxopiperidin-3-yl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



10

Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 600 mg (2.70 mmol) des Produktes aus Beispiel 14A und 646 mg (2.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 758 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.60 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.07 (t, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 3H).

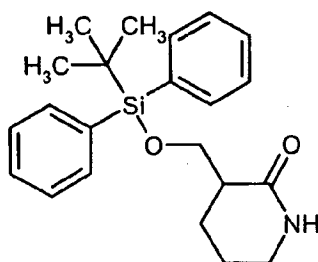
HPLC (Methode 1): R_t = 3.82 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 440/442 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺, 457/459 (M+NH₄)⁺.

20 Beispiel 16A

rac-3-({[*tert*.-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)piperidin-2-on

- 49 -



- Eine Lösung von 5.0 g (38.7 mmol) racemischem 3-Hydroxymethylpiperidin-2-on (CAS-Nr. 25219-43-6) in 40 ml DMF wird nacheinander mit 3.16 g (46.5 mmol) Imidazol und tropfenweise mit 11 ml (42.6 mmol) *tert.*-Butyl(diphenyl)silylchlorid versetzt. Nach drei Stunden Rühren bei
- 5 Raumtemperatur wird mit ca. 400 ml Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 → 1:1 als
- 10 Laufmittel gereinigt. Es werden 9.43 g (66% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

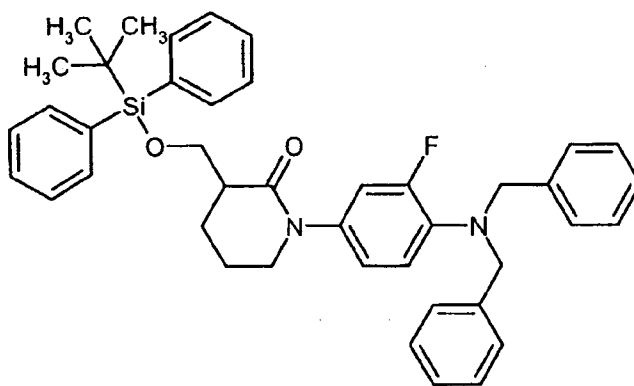
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.69-7.65 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 6H), 5.82 (s, breit, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.79$ min.

- 15 MS (ESIpos, m/z): 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 17A

rac.-3-({[*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl}-1-[4-(dibenzylamino)-3-fluorphenyl]piperidin-2-on



Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 1.0 g (2.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A und 1.1 g (3.0 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16A 1.31 g (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

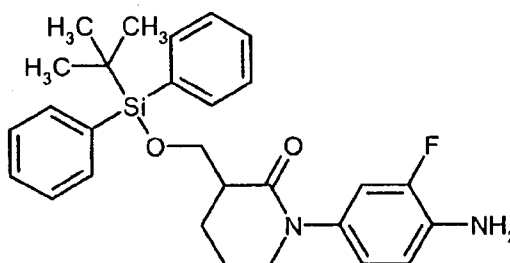
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.62-7.60 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.32-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.03 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

LC/MS (Methode 2): $R_t = 6.88$ min.

MS (ES^+ , m/z): 657 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Beispiel 18A

rac.-1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-({[*tert.*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}methyl)piperidin-2-on



Analog dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden aus 1.256 g (1.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17A 869 mg (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

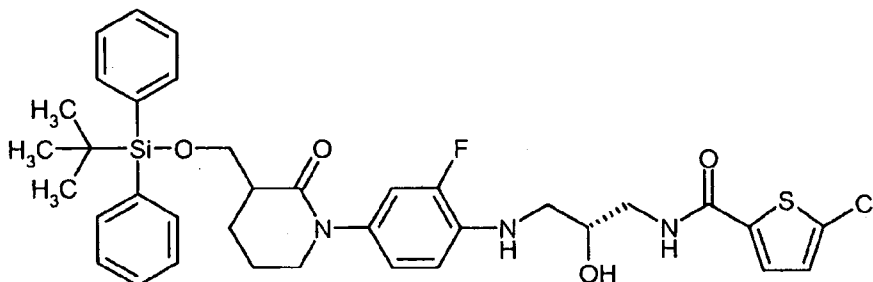
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.65-7.63 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.87 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.09 (s, breit, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

HPLC (Methode 7): $R_t = 5.37$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 477 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Beispiel 19A

5 *N*-[(2R)-3-({4-[3-({(*tert*.-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl]-2-oxopiperidin-1-yl]-2-fluorphenyl}-amino)-2-hydroxypropyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 854 mg (1.79 mmol) des Produktes aus Beispiel 18A und 429 mg (1.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 785 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 2 Tage.

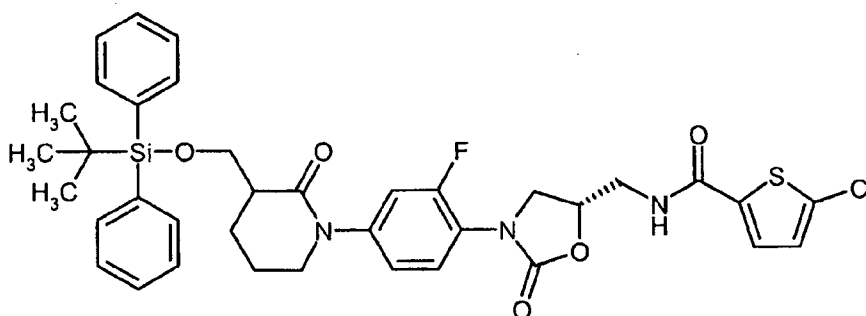
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.17 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

15 HPLC (Methode 2): $R_t = 5.76$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 694/696 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Beispiel 20A

N-{[(5S)-3-{4-[3-({(*tert*.-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl]-2-oxopiperidin-1-yl]-2-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerenmisch)



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 763 mg (1.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A und 356 mg (2.20 mmol) Carbonyldiimidazol 577 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 36 Stunden.

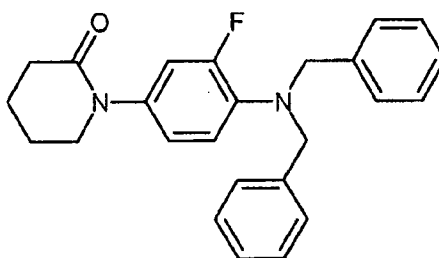
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 7H), 7.27 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.00 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.78 min.

- 10 MS (ES⁺, *m/z*): 720/722 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 21A

1-[4-(Dibenzylamino)-3-fluorphenyl]piperidin-2-on



- 15 Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 1.50 g (3.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A und 445 mg (4.49 mmol) δ -Valerolactam 1.33 g (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 24 Stunden.

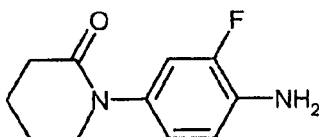
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.32-7.28 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.52 (dd, 2H), 2.33 (dd, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H).

LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.92$ min.

MS (ES⁺, m/z): 389 (M+H)⁺.

Beispiel 22A

1-(4-Amino-3-fluorphenyl)piperidin-2-on



5

Analog dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden aus 1.293 g (3.33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A 692 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

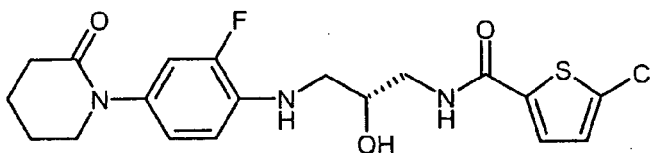
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.09 (s, breit, 2H), 3.49 (dd, 2H), 2.32 (dd, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H).

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 2.66$ min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 209 (M+H)⁺, 226 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 23A

5-Chlor-N-[(2R)-3-[[2-fluor-4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



15

Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 682 mg (3.27 mmol) des Produktes aus Beispiel 22A und 784 mg (3.60 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 1.22 g (87% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

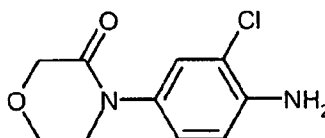
20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.60 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.50 (dd, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.32 (dd, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.90$ min.

MS (ES⁺, m/z): 426/428 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Beispiel 24A

4-(4-Amino-3-chlorphenyl)morpholin-3-on



5

Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 500 mg (1.97 mmol) 2-Chlor-4-jodanilin und 249 mg (2.46 mmol) Morpholinon 410 mg (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.22 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.41 (s, breit, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.61 (dd, 2H).

10

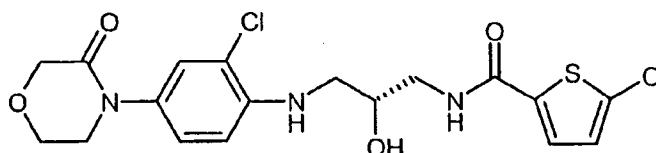
HPLC (Methode 1): $R_t = 2.48$ min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 227/229 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 244/246 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Beispiel 25A

5-Chlor-N-[(2R)-3-[[2-chlor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid

15



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 400 mg (1.77 mmol) des Produktes aus Beispiel 24A und 422 mg (1.94 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 424 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

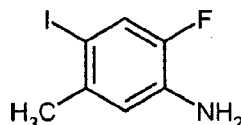
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.67 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H).

20

- 55 -

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.84$ min.MS (ES⁺, m/z): 444/446/448 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.**Beispiel 26A**

2-Fluor-4-jod-5-methylanilin



5

Eine Suspension von 1.0 g (7.99 mmol) 2-Fluor-3-methylanilin und 1.34 g (15.98 mmol) Natriumhydrogencarbonat in einem Gemisch aus jeweils 5 ml Dichlormethan und Methanol wird bei einer Temperatur von 0°C dreimal jeweils bis zum Beginn des Siedens des Lösemittels evakuiert und mit Argon begast. Dann wird tropfenweise (über einen Zeitraum von ca. 5 Minuten) mit einer Lösung von 3.12 g (7.99 mmol) Benzyltriethylammonium-dichlorjodat(+I) (*J.M. Tour et al., Org.Lett. 3(7), 991-992 (2001).*) in 5 ml Dichlormethan versetzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Mäßige Gasentwicklung. Dann werden 20 ml Wasser zugesetzt und die organische Phase abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und einrotiert. Das Rohprodukt wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 1.75 g (84% d. Th.) einer Flüssigkeit erhalten.

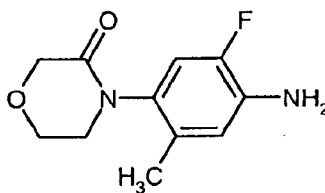
10

15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.34 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.23 (s, breit, 2H), 2.19 (s, 3H).

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.27$ min.20 MS (ES⁺, m/z): 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.**Beispiel 27A**

4-(4-Amino-5-fluor-2-methylphenyl)morpholin-3-on



- 56 -

Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 250 mg (0.996 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A und 242 mg (2.39 mmol) Morpholinon 163 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

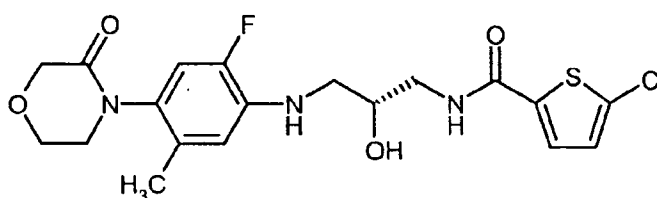
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6.91 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.12 (s, breit, 2H), 4.15 (2H),
 5 3.92 (2H), breites Wassersignal, 1.97 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 1.40 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 225 (M+H)⁺, 242 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 28A

5-Chlor-N-[(2R)-3-{{2-fluor-5-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl]-
 10 thiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 161 mg (0.718 mmol) des Produktes aus Beispiel 27A und 259 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 212 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten und gleichzeitig 27 mg (17% d. Th.) der Verbindung aus
 15 Beispiel 27A zurückgewonnen. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.63 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.16-4.16 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.43-3.25 (m, 2H, teilweise überlagert vom Wassersignal), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

20 HPLC (Methode 1): R_t = 3.73 min.

MS (ES⁺, m/z): 442/444 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 29A

1-(4-Amino-5-fluor-2-methylphenyl)piperidin-2-on

- 46 -

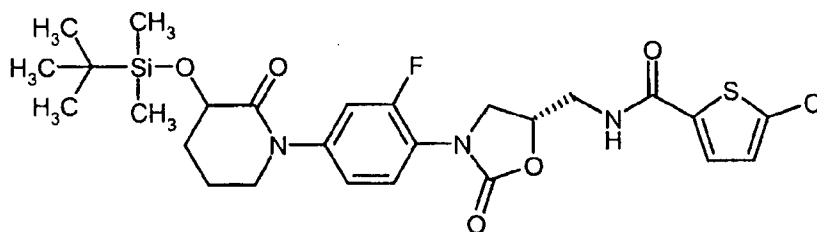
(m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.18$ min.

MS (ES⁺, m/z): 556/558 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Beispiel 12A

N-({(5S)-3-[4-(3-{{*tert*.-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)-2-oxopiperidin-1-yl]-2-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerenmischung)



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 879 mg (1.58 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A und 512 mg (3.16 mmol) Carbonyldiimidazol 675 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 15 Stunden.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ' ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

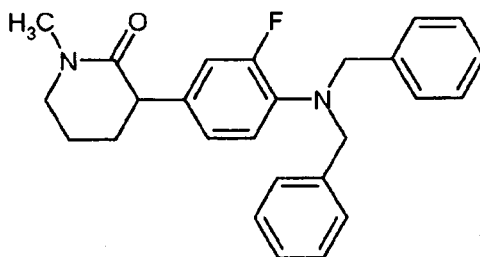
HPLC (Methode 3): $R_t = 2.84$ min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 599/601 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Beispiel 13A

rac-3-[4-(Dibenzylamino)-3-fluorphenyl]-1-methylpiperidin-2-on

- 47 -



- Eine Lösung von 895 mg (7.91 mmol) *N*-Methylpiperidin-2-on in 16 ml wasserfreiem THF wird bei 0°C langsam mit 5.14 ml (7.19 mmol) einer 1.4-molaren Lösung von sec.-Butyllithium in Cyclohexan versetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man 30 Minuten bei 0°C rühren. Dann werden
- 5 langsam 15.8 ml einer 0.5-molaren Lösung von Zinkdichlorid in THF zugesetzt. Nach weiteren 30 Minuten bei 0°C wird diese Lösung des Zinkenolats mit Hilfe einer Spritze in einen anderen Kolben überführt, in dem sich eine Lösung von 1.50 g (3.60 mmol), 103 mg (0.180 mmol) Bis(dibenzylidenacetone)palladium(0) und 106 mg (0.270 mmol) 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl in 8 ml wasserfreiem THF befindet. Das Reaktionsgemisch wird 19
- 10 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das THF am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, Filtrieren, und Einrotieren wird das Produkt mittels Flashchromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 1.12 g (78% d. Th.) der
- 15 Titelverbindung erhalten.

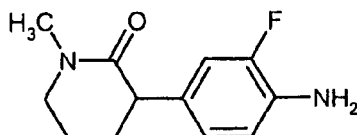
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.46 (dd, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.83 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.88 min.

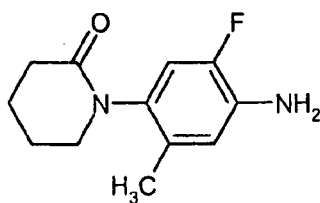
- 20 MS (ES⁺, *m/z*): 403 (M+H)⁺.

Beispiel 14A

rac-3-(4-Amino-3-fluorphenyl)-1-methylpiperidin-2-on



- 57 -



Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden aus 250 mg (0.996 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A und 237 mg (2.39 mmol) δ -Valerolactam 195 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten, die trotz Reinigung über präparative HPLC mit Valerolactam
5 verunreinigt ist und nur einen Gehalt von 72 mol% hat.

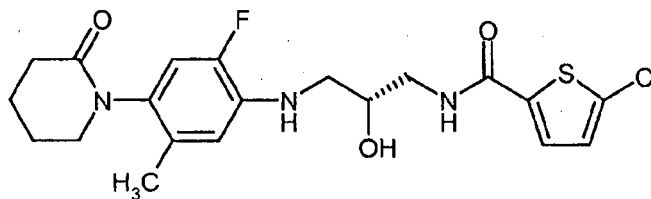
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.80 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.03 (s, breit, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 2.74 min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 240 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 Beispiel 30A

5-Chlor-*N*-[(2R)-3-[[2-fluor-5-methyl-4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]-thiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 192 mg (0.622 mmol, 72%
15 Reinheit) des Produktes aus Beispiel 29A und 207 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 191 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

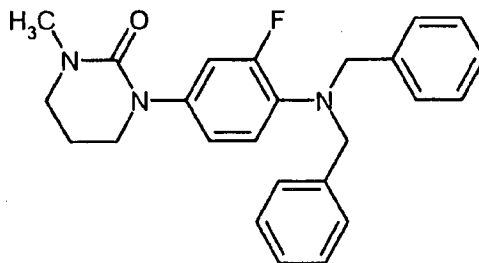
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.64 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.22-5.19 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), breites Wassersignal, 3.08-2.99 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H).

20 HPLC (Methode 1): R_t = 3.89 min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 440/442 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457/459 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 31A

1-[4-(Dibenzylamino)-3-fluorphenyl]-3-methyltetrahydropyrimidin-2(1H)-on



Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 1.5 g (3.59 mmol) der
 5 Verbindung aus Beispiel 5A und 0.77 g (6.74 mmol) 1-Methyltetrahydropyrimidin-2(1H)-on
 (CAS-Nr. 10166-54-8) zu 1.28 g (88% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Reaktionszeit
 beträgt 40 Stunden.

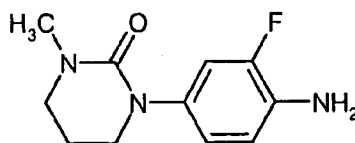
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.32-7.27 (m, 8H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.86
 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.54 (dd, 2H), 3.28 (dd, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H).

10 HPLC (Methode 1): R_t = 4.72 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 404 (M+H)⁺.

Beispiel 32A

1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-methyltetrahydropyrimidin-2(1H)-on



15 Analog zu dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden aus 1.22 g (3.03 mmol) der
 Verbindung aus Beispiel 31A 657 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

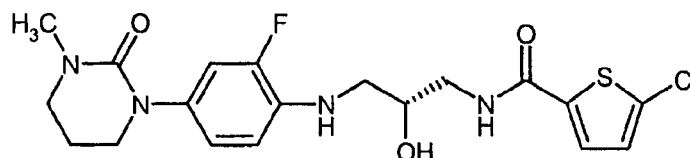
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 6.88 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.97 (s, breit,
 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.29 (dd, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.80 (s, 3H), 2.00-1.95
 (m, 2H).

20 HPLC (Methode 1): R_t = 2.67 min.

- 59 -

MS (ES+, m/z): 224 (M+H)⁺.**Beispiel 33A**

5-Chlor-*N*-[(2*R*)-3-[[2-fluor-4-(3-methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



5

Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 649 mg (2.91 mmol) des Produktes aus Beispiel 32A und 696 mg (3.198 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 1.15 g (90% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 6 Stunden. Ein Teil des Produktes (895 mg nach Filtration, Waschen und Trocknen) fällt bereits während der Reaktion als
 10 Feststoff aus; die restliche Menge wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) isoliert.

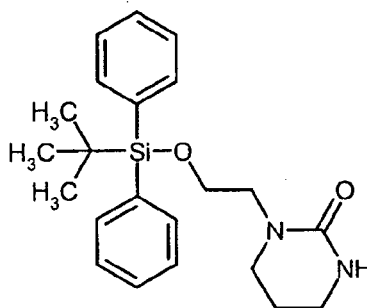
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.53 (dd, 2H), 3.37-3.23 (m, 4H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H).

15 HPLC (Methode 1): R_t = 3.79 min.

MS (ES+, m/z): 441/443 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 34A

1-(2-[[*tert*.-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]ethyl)tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on



- 60 -

Analog zu dem unter Beispiel 16A beschriebenen Verfahren werden 40.0 g (0.277 mol) 1-(2-Hydroxyethyl)tetrahydropyrimidin-2(1H)-on (CAS-Nr. 53386-63-3) und 92 ml (0.361 mol) *tert.*-Butyldiphenylsilylchlorid zu 80.11 g (75% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Aufreinigung des Produktes erfolgt mittels Umkristallisierens aus Acetonitril.

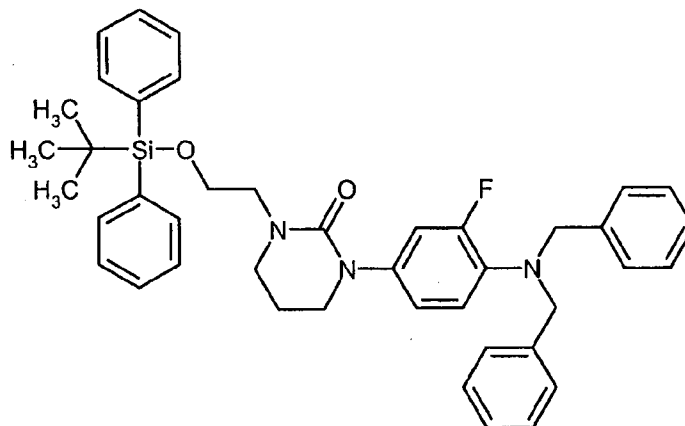
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.63-7.60 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 6H), 6.17 (s, breit, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 5.20 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 383 (M+H)⁺.

Beispiel 35A

- 10 1-(2-{[*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-3-[4-(dibenzylamino)-3-fluorphenyl]tetrahydro-pyrimidin-2(1H)-on



- 15 Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 1.72 g (4.49 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A und 1.5 g (3.59 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A zu 1.35 g (56% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 3 Tage und das Rohprodukt wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 → 2:1 gereinigt.

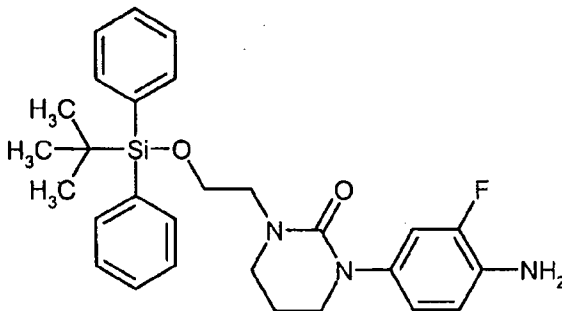
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.63-7.61 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.75 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.44-3.40 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).

- 20 HPLC (Methode 2): R_t = 6.87 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 672 (M+H)⁺, 689 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 36A

1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-(2-({*tert.*-butyl(diphenyl)silyl}oxy)ethyl)tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-on



- 5 Analog zu dem unter Beispiel 7A beschriebenen Verfahren werden aus 1.30 g (1.93 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A 915 mg (96% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

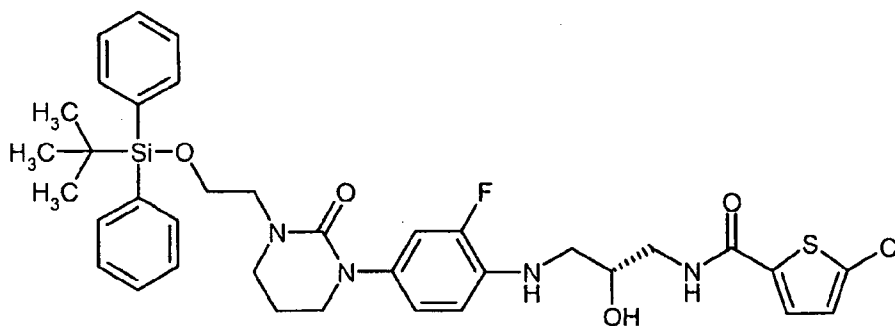
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 6H), 6.88 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.97 (s, breit, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.00 (s, 9H).

- 10 HPLC (Methode 2): R_t = 5.03 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 492 (M+H)⁺.

Beispiel 37A

N-[({2R)-3-({4-[3-(2-({*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl}oxy)ethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2-fluorphenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 909 mg (1.85 mmol) des Produktes aus Beispiel 36A und 443 mg (2.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 770 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

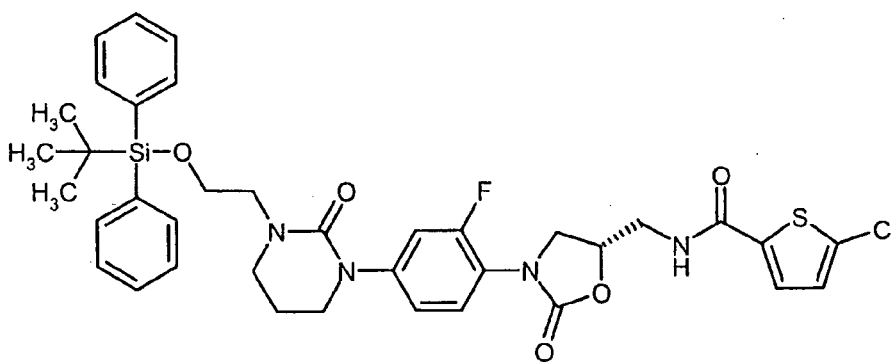
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 2H), 3.53 (dd, 2H), 3.43-3.41 (m, 4H), 3.38-3.23 (m, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.00 (s, 1H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.58 min.

10 MS (ES⁺, *m/z*): 709/711 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 38A

N-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-{*tert*.-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl]-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-2-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid

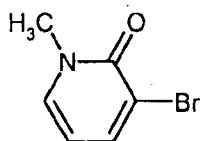


15 Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 750 mg (1.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A und 343 mg (2.12 mmol) Carbonyldiimidazol 628 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).

HPLC (Methode 2): R_t = 5.67 min.

20 MS (ES⁺, *m/z*): 735/737 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

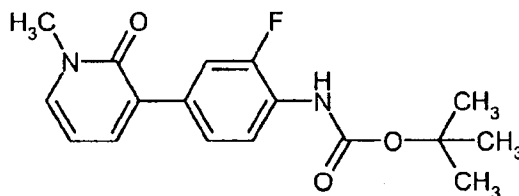
Beispiel 39A**3-Brom-1-methylpyrid-2(1H)-on**

- Ein Gemisch aus 5.0 g (28.7 mmol) 3-Brom-2-hydroxypyridin, 17.9 ml (0.287 mol) Jodmethan, 1.06 g (2.87 mmol) Tetra-n-butylammoniumjodid und 19.9 g (0.144 mol) Kaliumcarbonat werden in 60 ml Toluol 15 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 → 1:3 als Laufmittel isoliert. Es werden 4.97 g (92% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 3.61 (s, 3H).

GC/MS (Methode 10): R_t = 5.62 min.

MS (ES⁺, m/z): 187/189 (⁷⁹Br/⁸¹Br) (M)⁺.

Beispiel 40A**O-[tert.-Butyl]-N-[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]carbamat**

- Ein Gemisch aus 700 mg (3.72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A, 1044 mg (4.09 mmol) {4-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-3-fluorphenyl}boronsäure, 4.6 ml (9.31 mmol) 2-molare wässrige Natriumcarbonatlösung und 215 mg (0.186 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 15 ml 1,2-Dimethoxyethan wird 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird das

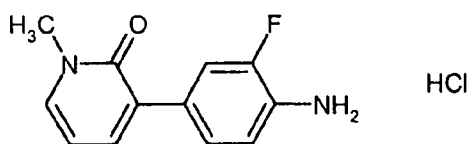
- 64 -

Produkt mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 als Laufmittel isoliert. Es werden 933 mg (79% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 319 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 336 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Beispiel 41A

5 3-(4-Amino-3-fluorphenyl)-1-methylpyridin-2(1H)-on-Hydrochlorid



900 mg (2.83 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A wird in 75 ml einer 4-molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan suspendiert. Mit der Zeit löst sich das Edukt vollständig auf. Nach drei Stunden werden alle leicht flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene

- 10 Rückstand wird in wenig Dichlormethan suspendiert, 30 Minuten gerührt und anschließend abfiltriert und getrocknet. Es werden 521 mg (72% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

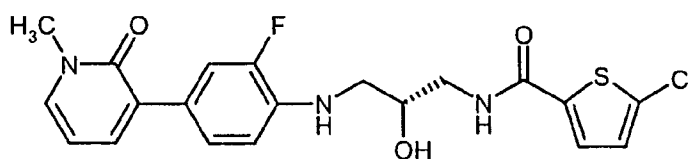
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.71 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 3.49 (s, 3H).

LC/MS (Methode 5): R_t = 1.33 min.

- 15 MS (ES⁺, m/z): 219 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Beispiel 42A

5-Chlor-N-[(2R)-3-{{2-fluor-4-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



- 20 Zunächst werden 400 mg (1.57 mmol) des Hydrochlorids aus Beispiel 41A in die freie Base überführt, indem das Hydrochlorid in 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst und anschließend mit Ethylacetat extrahiert wird. Der organische Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das so

erhaltene Anilin wird analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren mit 376 mg (1.73 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A zu 381 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

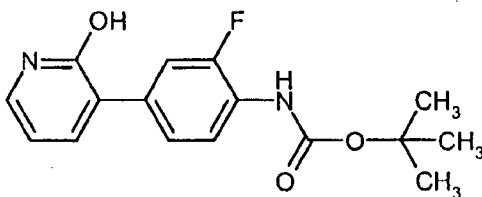
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.64 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.41 (t, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40-3.24 (m, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 1.85 min.

MS (ES⁺, m/z): 436/438 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

10 Beispiel 43A

O-[*tert.*-Butyl]-*N*-[2-fluor-4-(2-hydroxypyridin-3-yl)phenyl]carbamat



- Analog dem unter Beispiel 40A beschriebenen Verfahren werden 618 mg (3.55 mmol) 3-Brom-2-hydroxypyridin und 996 mg (3.91 mmol) {4-[(*tert.*-Butoxycarbonyl)amino]-3-fluorphenyl}-boronsäure zu 179 mg (17% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Das Produkt wird durch Zusatz von Wasser und etwas Ethylacetat zum Reaktionsgemisch ausgefällt, filtriert, gewaschen und getrocknet.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11.83 (s, breit, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 1.47 (s, 9H).

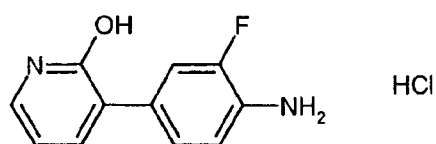
- 20 LC/MS (Methode 1): R_t = 4.06 min.

MS (ES⁺, m/z): 305 (M+H)⁺.

Beispiel 44A

3-(4-Amino-3-fluorphenyl)pyridin-2-ol-Hydrochlorid

- 66 -



Analog dem unter Beispiel 41A beschriebenen Verfahren werden 420 mg (1.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43A zu 255 mg (82% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

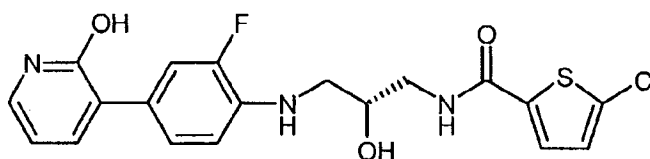
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 11.78 (breit, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H).

LC/MS (Methode 6): R_t = 2.34 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 205 (M+H)⁺.

Beispiel 45A

5-Chlor-*N*-[(2R)-3-{[2-fluor-4-(2-hydroxypyridin-3-yl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



Zunächst werden 109 mg (0.453 mmol) des Hydrochlorids aus Beispiel 44A wie in Beispiel 42A beschrieben in die freie Base überführt. Anschließend wird das so erhaltene Anilin analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren mit 109 mg (0.498 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A zu 110 mg (57% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 11.66 (s, breit, 1H), 8.61 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.38 (t, 1H), 5.16 (d, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H).

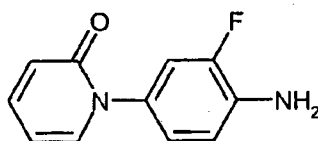
HPLC (Methode 1): R_t = 3.77 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 422/424 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 46A

1-(4-Amino-3-fluorphenyl)pyridin-2(1H)-on

- 67 -



Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 1000.0 mg (4.22 mmol) 2-Fluor-4-jodanilin und 502 mg (5.27 mmol) 2-Hydroxypyridin zu 817 mg (95% d. Th.) der Titolverbindung umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit
 5 Dichlormethan/Methanol 10:1 gereinigt.

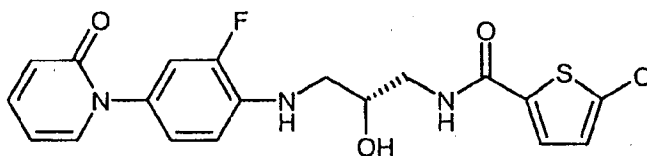
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.57 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.40 (s, breit, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 2.47 min.

MS (ES⁺, m/z): 205 (M+H)⁺.

10 Beispiel 47A

5-Chlor-N-[(2R)-3-[[2-fluor-4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]thiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 800 mg (3.92 mmol) des
 15 Produktes aus Beispiel 46A und 938 mg (4.31 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 770 mg (47% d. Th.) der Titolverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.55 (t, 1H), 5.17 (d, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H, teilweise vom Wassersignal
 20 überdeckt), 3.12-3.07 (m, 1H).

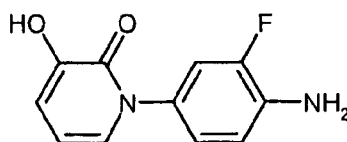
HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 422/424 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺, 439/441 (M+NH₄)⁺.

- 68 -

Beispiel 48A

1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-hydroxypyridin-2(1H)-on

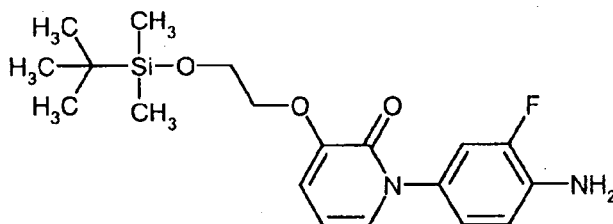


Analog zu dem unter Beispiel 6A beschriebenen Verfahren werden 1000.0 mg (4.22 mmol) 2-Fluor-4-jodanilin und 586 mg (5.27 mmol) 2,3-Dihydroxypyridin zu 290 mg (31% d. Th.) der Titolverbindung umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 50:0 → 50:1 gereinigt, wobei ebenfalls 163 mg (35% „d. Th.“) des 2,3-Dihydroxypyridins zurückgewonnen werden.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.09 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 2.56 min.

MS (ES⁺, m/z): 221 (M+H)⁺.

Beispiel 49A1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-3-(2-([*tert*.-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)pyridin-2(1H)-on

15

Eine Lösung von 286 mg (1.30 mmol) des Produktes aus Beispiel 48A in 5 ml wasserfreiem DMF wird mit 359 mg (2.60 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 418 µl (1.95 mmol) (2-Bromethoxy)-*tert*.-butyldimethylsilan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird fünf Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Filtration wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

- 69 -

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 50:0 → 50:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 379 mg (76% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

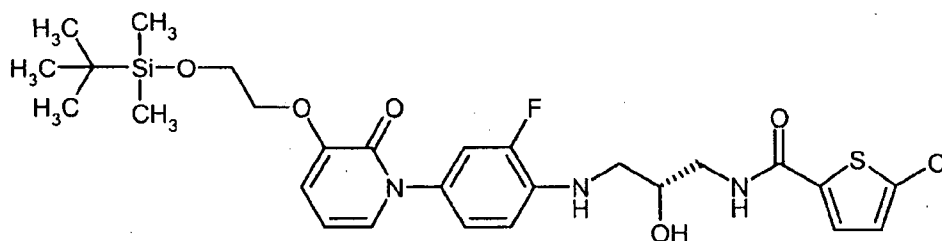
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.13 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.15 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

5 LC/MS (Methode 8): R_t = 3.57 min.

MS (ES⁺, m/z): 379 (M+H)⁺.

Beispiel 50A

N-[(2R)-3-({4-[3-(2-{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-2-fluorphenyl)amino)-2-hydroxypropyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



10

Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 358 mg (0.946 mmol) des Produktes aus Beispiel 49A und 227 mg (1.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 168 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.64 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H),
15 7.13 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.57 (t, 1H), 5.19 (d, 1H),
3.97-3.89 (m, 4H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.40-3.19 (m, 4H, teilweise vom Wassersignal überdeckt),
3.12-3.06 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

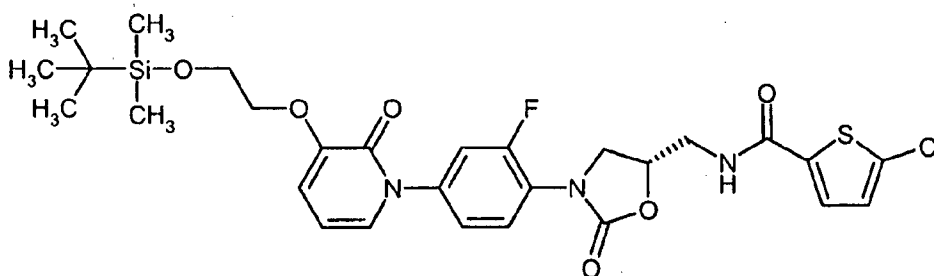
LC/MS (Methode 8): R_t = 3.88 min.

MS (EI⁺, m/z): 596/598 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

20 Beispiel 51A

N-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-{*tert.*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethoxy)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-2-fluorphenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid

- 70 -



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 165 mg (0.277 mmol) der Verbindung aus Beispiel 50A und 90 mg (0.554 mmol) Carbonyldiimidazol 63 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

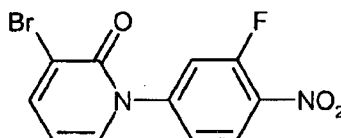
- 5 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

LC/MS (Methode 8): R_t = 3.87 min.

MS (ES⁺, m/z): 622/624 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

10 **Beispiel 52A**

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



- Eine Lösung von 2.5 g (14.4 mmol) 3-Brom-2-hydroxypyridin in 30 ml wasserfreiem DMF wird bei 0°C mit 1.94 g (17.2 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird eine Lösung von 2.51 g (15.8 mmol) 2,4-Difluornitrobenzol in 10 ml wasserfreiem DMF zum Reaktionsgemisch hinzu getropft. Das Rühren wird bei Raumtemperatur 15 Stunden fortgesetzt. Dann werden 120 ml Wasser zugefügt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt wird zunächst mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 → 1:1 als Laufmittel von groben Verunreinigungen befreit. Anschließend wird das Produkt mittels präparativer HPLC

isoliert. Dazu werden 2.1 g des erhaltenen Rohproduktes in 5 ml Acetonitril gelöst und in 10 Portionen chromatographiert.

Chromatographie: Säule: Kromasil 100C18, 5 µm, 250 x 20 mm; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm; Laufmittel: Wasser/Acetonitril 68:32.

- 5 Es werden 367 mg (8% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

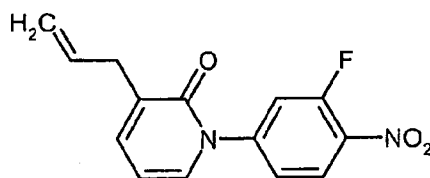
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.31 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 1.93 min.

MS (ES⁺, m/z): 313/315 (⁷⁹Br/⁸¹Br) (M+H)⁺.

10 **Beispiel 53A**

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



- Zu einem Gemisch aus 360 mg (1.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A, 349 mg (2.30 mmol) Cäsiumfluorid und 42 mg (0.057 mmol) [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-palladium(II)-dichlorid in 6.6 ml wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan werden 323 µl (1.73 mmol) 2-Allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer wird das Produkt mittels präparativer HPLC (Methode 11) isoliert. Es werden 243 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

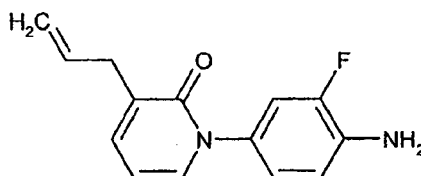
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.29 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.01-5.90 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.20 (d, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.13 min.

- 25 MS (DCI, NH₃, m/z): 275 (M+H)⁺, 292 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 54A

3-Allyl-1-(4-amino-3-fluorphenyl)pyridin-2(1H)-on



- Ein Gemisch von 237 mg (0.864 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A und 975 mg (4.32 mmol) Zinn(II)-chlorid-Dihydrat in 10 ml Methanol wird zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 250 ml Wasser zugefügt, mit 1-molarer Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Filtrieren und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer werden 215 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

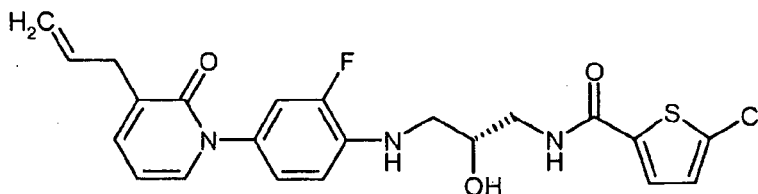
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.45 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.00-5.89 (m, 1H), 5.35 (s, breit, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 3.17 (d, 2H).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.61$ min.

- MS (ES $^+$, m/z): 245 (M+H) $^+$.

Beispiel 55A

N-[(2R)-3-[[4-(3-Allyl-2-oxopyridin-1(2H)-yl)-2-fluorphenyl]amino]-2-hydroxypropyl]-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



- Analog zu dem unter Beispiel 8A beschriebenen Verfahren werden aus 213 mg (0.872 mmol) des Produktes aus Beispiel 54A und 209 mg (0.959 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A 224 mg (56% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

- 73 -

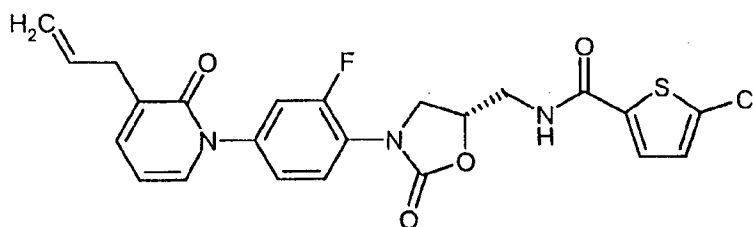
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.65 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.56 (t, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.40-3.17 (m, 3H, teilweise vom Wassersignal überdeckt), 3.18 (d, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H).

5 HPLC (Methode 1): R_t = 4.27 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 462/464 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺ 479/481 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 56A

N-({(5*S*)-3-[4-(3-Allyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)-2-fluorphenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chlorthiophen-2-carbonsäureamid



10

Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 220 mg (0.476 mmol) der Verbindung aus Beispiel 55A und 154 mg (0.952 mmol) Carbonyldiimidazol 120 mg (52% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

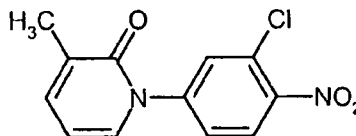
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H),
 15 7.52 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.19 (d, 2H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 2.24 min.

MS (ES⁺, m/z): 488/490 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 57A

20 3-Methyl-1-(3-chlor-4-nitrophenyl)pyridin-2(1*H*)-on



- 74 -

Analog zu dem unter Beispiel 52A beschriebenen Verfahren werden aus 500 mg (4.58 mmol) 2-Hydroxy-3-methylpyridin und 885 (5.04 mmol) 2-Chlor-4-fluornitrobenzol 780 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt zwei Stunden. Das Produkt wird mittels Flash-Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 als Laufmittel isoliert.

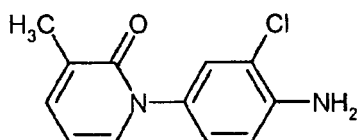
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.23 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 2.04 (s, 3H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 4.08$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 265/267 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 282/284 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 58A

- 10 3-Methyl-1-(4-amino-3-chlorphenyl)pyridin-2(1H)-on



Analog zu dem in Beispiel 54A beschriebenen Verfahren werden durch Reduktion von 250 mg (0.94 mmol) des Produktes aus Beispiel 57A 252 mg (97% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktion erfolgt in Ethanol.

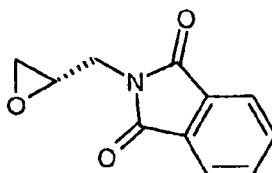
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.42 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.59 (s, breit, 2H), 2.01 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 235/237 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252/254 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 59A

- 20 2-[(2S)-Oxiran-2-ylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

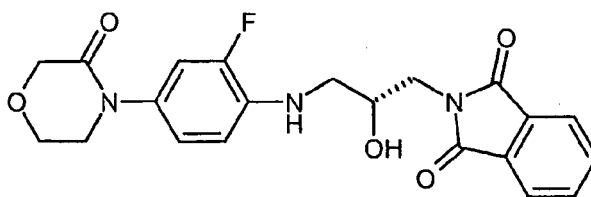


- 75 -

Die Darstellung der Titelverbindung erfolgt analog einem literaturbekannten Verfahren [A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641].

Beispiel 60A

2-[(2*R*)-3-[[2-Fluor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl]-1*H*-isoindol-
5 1,3(2*H*)-dion



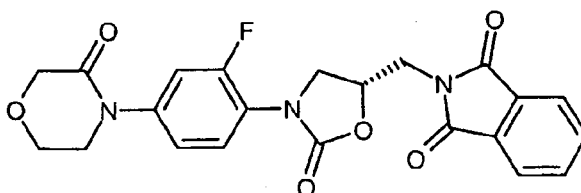
Eine Lösung von 24.4 g (116 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A und 23.5 g (116 mmol, 1 eq.)
der Verbindung aus Beispiel 59A in 500 ml eines 9:1-Gemisches aus Ethanol und Wasser wird
über Nacht bei 75°C gerührt. Es werden jeweils 7.1 g (35 mmol, 0.3 eq.), 3.5 g (17 mmol, 0.15 eq.)
10 und 4.7 g (23 mmol, 0.2 eq.) der Verbindung aus Beispiel 59A nachgegeben, wobei das
Reaktionsgemisch nach jeder Zugabe eine Nacht bei 75°C gerührt wird. Das Reaktionsgemisch
wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Acetonitril verrührt, filtriert und im Vakuum
getrocknet, wobei 21.4 g (43% d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden. Die vereinigten
Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie
15 gereinigt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 100:1 → 100:2). Es werden weitere 7.1 g (14%
d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.18$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 414$ $[M+H]^+$.

Beispiel 61A

2-((5*S*)-3-[2-Fluor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-
20 isoindol-1,3(2*H*)-dion



- 76 -

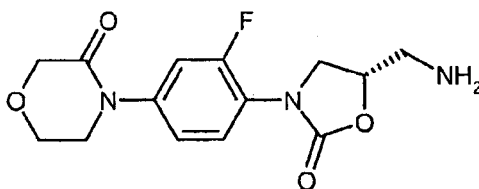
Eine Lösung von 21.4 g (52 mmol) der Verbindung aus Beispiel 60A, 12.6 g (78 mmol, 1.5 eq.) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 3.2 g (26 mmol, 0.5 eq.) 4-Dimethylaminopyridin in 750 ml Tetrahydrofuran wird über Nacht bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der entstehende Niederschlag (gewünschtes Produkt) filtriert und im Vakuum getrocknet; das
 5 Filtrat wird mit weiteren 1.3 g (10 mmol, 0.2 eq.) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und eine weitere Nacht bei 60°C gerührt. Diese Verfahren wird noch dreimal wiederholt, wobei insgesamt 17 g (73% d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden. Das letzte Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Acetonitril verrührt, filtriert und im Vakuum getrocknet, wobei weitere 5.9 g (25% d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden.

10 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.20$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

Beispiel 62A

4-{4-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-fluorphenyl}morpholin-3-on



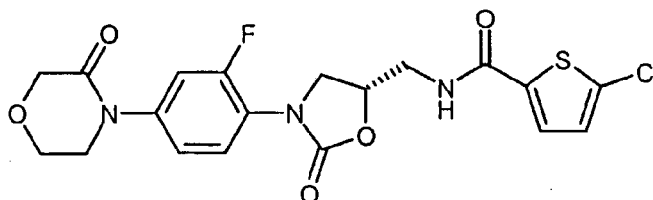
15 Eine Lösung von 16.2 g (37 mmol) der Verbindung aus Beispiel 61A in 220 ml Ethanol wird mit 43 ml Methylamin (40%ig in Wasser, 498 mmol, 14 eq.) versetzt und 45 min unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Acetonitril verrührt, filtriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 12 g (95% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.70$ min;

20 MS (ESIpos): $m/z = 310$ $[M+H]^+$.

AusführungsbeispieleBeispiel 1

5-Chlor-N-(((5S)-3-[2-fluor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophen-2-carbonsäureamid

Methode 1:

Eine Lösung von 478 mg (1.12 mmol) des Produktes aus Beispiel 8A und 363 mg (2.24 mmol) Carbonyldiimidazol in 10 ml Butyronitril wird mit 2.7 mg (0.022 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und auf 70°C erwärmt. Nach drei Tagen wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird mittels präparativer HPLC (Methode 11) aus dem Rückstand isoliert. Es werden 344 mg (68% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.76 (dd, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H).

15 HPLC (Methode 1): R_t = 3.82 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 471/473 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Methode 2:

Eine Lösung von 11.2 g (36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 62A in 224 ml Pyridin wird bei 0°C mit 7.9 g (43 mmol, 1.2 eq.) der Verbindung aus Beispiel 1A versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser und Dichlormethan aufgenommen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Wasser und mit gesättigter, wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan verrührt, filtriert und im Vakuum getrocknet, wobei 7.4 g (45% d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel 60,

- 78 -

Dichlormethan/Methanol 100:1 → 100:2), wobei weitere 1.9 g (12% d. Th.) der Titelverbindung erhalten werden.

HPLC (Methode 2): $R_t = 3.74$ min;

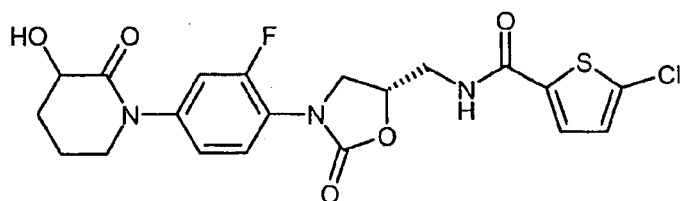
MS (ESIpos): $m/z = 454$ $[M+H]^+$;

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.94$ (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.81 (dd, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H);

Schmelzpunkte: 177°C , ΔH 84 Jg^{-1} und 183°C , ΔH 7 Jg^{-1} .

Beispiel 2

- 10 5-Chlor-*N*-((*(5S)*-3-[2-fluor-4-(3-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



- 15 Eine Lösung von 648 mg (1.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12A in 20 ml THF wird bei 0°C mit 1.17 ml (1.17 mmol) einer 1-molaren Lösung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in THF versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat, Filtrieren und Einrotieren wird das erhaltene Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Methode 11) gereinigt. Es werden 421 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

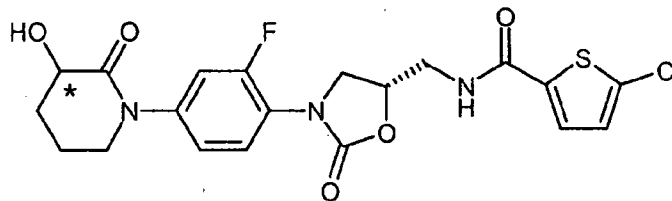
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.76$ min.

- 25 MS (DCI, NH_3 , m/z): 485/487 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) $(M+\text{NH}_4)^+$.

Beispiel 3

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(3-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 1)



- 5 Das Diastereomergemisch aus Beispiel 2 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 390 mg der Verbindung aus Beispiel 2 in 30 ml des Laufmittels gelöst und in 75 Portionen chromatographiert. Es werden 161 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 1) und 169 mg (43% d. Th.) des Diastereomers 2 erhalten.

Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 7.28 min (Diastereomer 1), 8.20 min (Diastereomer 2)

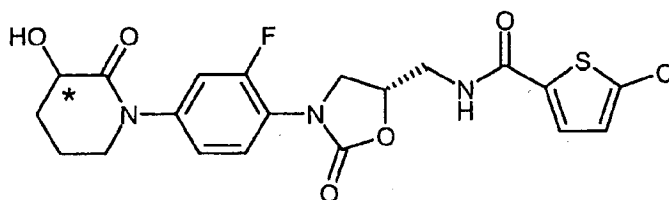
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H).

- 15 HPLC (Methode 1): R_t = 3.72 min.

MS (ESIpos, m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 4

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(3-hydroxy-2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 2)



- 80 -

Das Diastereomergemisch aus Beispiel 2 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 390 mg der Verbindung aus Beispiel 2 in 30 ml des Laufmittels gelöst und in 75 Portionen chromatographiert. Es werden 169 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 2) und 161 mg (43% d. Th.) des Diastereomers 1 erhalten.

- 5 Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 7.28 min (Diastereomer 1), 8.20 min (Diastereomer 2)

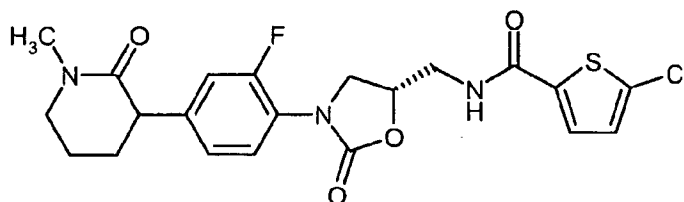
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H),
10 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.72 min.

MS (ESIpos, *m/z*): 468/470 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 5

- 5-Chlor-*N*-((5*S*)-3-[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomergemisch)
15



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden aus 730 mg (1.66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A und 538 mg (3.32 mmol) Carbonyldiimidazol 630 mg (81% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt 15 Stunden.

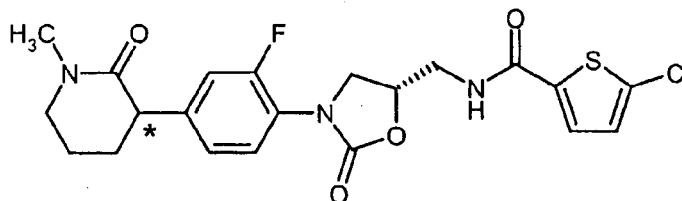
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.86 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.98 min.

- 25 MS (DCI, NH₃, *m/z*): 483/485 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Beispiel 6

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 1)



- 5 Das Diastereomerengemisch aus Beispiel 5 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 432 mg der Verbindung aus Beispiel 5 in einem Gemisch aus 10 ml Methanol, 10 ml *tert*-Butylmethylether und 5 ml Acetonitril gelöst und in zehn Portionen chromatographiert. Es werden 182 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 1) und 156 mg (36% d. Th.) des Diastereomers 2 erhalten.

- 10 Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 5.91 min (Diastereomer 1), 8.81 min (Diastereomer 2)

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.65-3.56 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.87 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H).

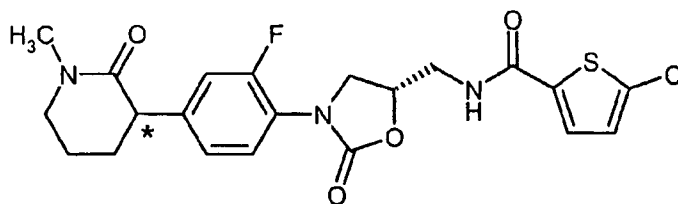
HPLC (Methode 1): R_t = 3.92 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 483/485 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Beispiel 7

- 20 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxopiperidin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 2)

- 82 -



Das Diastereomerengemisch aus Beispiel 5 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 432 mg der Verbindung aus Beispiel 5 in einem Gemisch aus 10 ml Methanol, 10 ml *tert.*-Butylmethylether und 5 ml Acetonitril gelöst und
 5 in zehn Portionen chromatographiert. Es werden 156 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 2) und 182 mg (42% d. Th.) des Diastereomers 1 erhalten.

Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert.*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 5.91 min (Diastereomer 1), 8.81 min (Diastereomer 2)

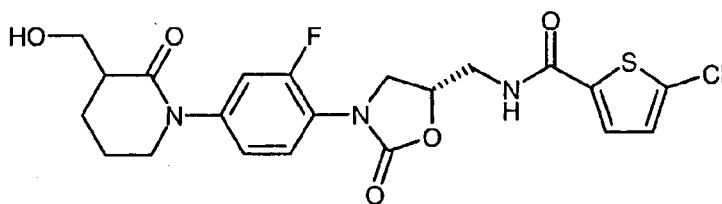
10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.86 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.92 min.

15 MS (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 8

5-Chlor-*N*-{[(5*S*)-3-{2-fluor-4-[3-(hydroxymethyl)-2-oxopiperidin-1-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomerengemisch)



20 Analog zu dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren werden aus 533 mg (0.74 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A 266 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

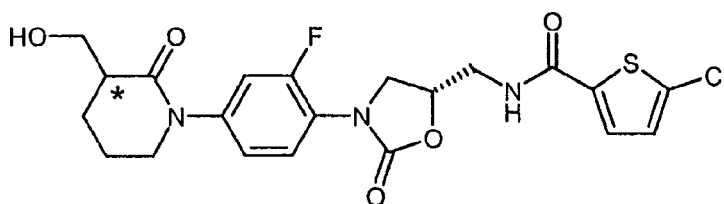
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.51-2.44 (m, 1H, teilweise überdeckt vom DMSO-Signal), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H).

5 HPLC (Methode 2): $R_t = 3.80$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 9

5-Chlor-*N*-{[(5*S*)-3-{2-fluor-4-[3-(hydroxymethyl)-2-oxopiperidin-1-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 1)



10

Das Diastereomergemisch aus Beispiel 8 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 223 mg der Verbindung aus Beispiel 8 in 20 ml des Lösemittels gelöst und in 50 Portionen chromatographiert. Es werden 105 mg (47% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 1) und 114 mg (51% d. Th.) des Diastereomers 2 erhalten.

15 Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 7.14 min (Diastereomer 1), 8.05 min (Diastereomer 2)

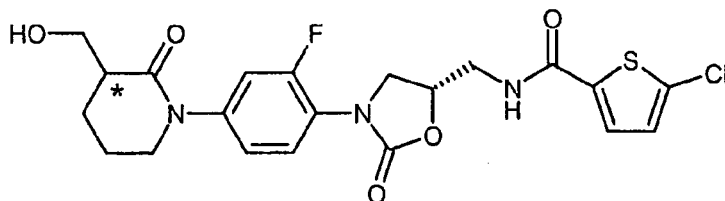
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.51-2.44 (m, 1H, teilweise überdeckt vom DMSO-Signal), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 3.75$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 10

5-Chlor-*N*-{[(5*S*)-3-[2-fluor-4-[3-(hydroxymethyl)-2-oxopiperidin-1-yl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid (Diastereomer 2)



- 5 Das Diastereomergemisch aus Beispiel 8 wird in präparativem Maßstab chromatographisch in die reinen Diastereomere aufgetrennt. Dazu werden 223 mg der Verbindung aus Beispiel 8 in 20 ml des Lösemittels gelöst und in 50 Portionen chromatographiert. Es werden 114 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung (Diastereomer 2) und 105 mg (47% d. Th.) des Diastereomers 1 erhalten.

Methode: Säule: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 15 ml/min; Temperatur: 30°C; UV-Detektion: 220 nm; Laufmittel: *tert*-Butylmethylether/Methanol 1:1.

Retentionszeit: 7.14 min (Diastereomer 1), 8.05 min (Diastereomer 2)

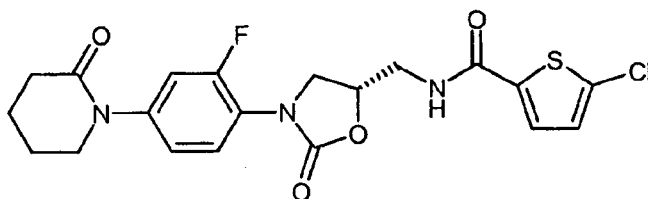
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.51-2.44 (m, 1H, teilweise überdeckt vom DMSO-Signal), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H).

HPLC (Methode 2): *R*_t = 3.75 min.

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 499/501 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Beispiel 11

- 5-Chlor-*N*-{[(5*S*)-3-[2-fluor-4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



- 85 -

Analog zu dem unter Beispiel 1A beschriebenen Verfahren werden aus 1.19 g (2.81 mmol) des Produktes aus Beispiel 23A und 911 mg (5.62 mmol) Carbonyldiimidazol 910 mg (72% d. Th.) der Titelverbindung erhalten. Die Reaktionszeit beträgt zwei Tage.

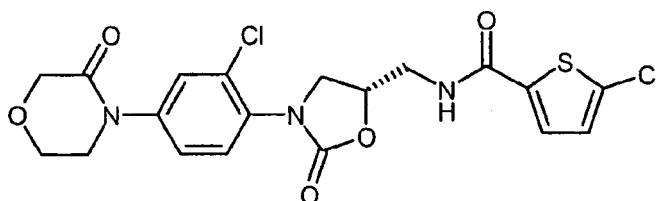
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H),
 5 7.21 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.66-3.57 (m, 4H), 2.39 (dd, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.97 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 469/471 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Beispiel 12

10 5-Chlor-N-((5S)-3-[2-chlor-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 407 mg (0.916 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A und 297 mg (1.83 mmol) Carbonyldiimidazol zu 31 mg (7% d. Th.)
 15 der Titelverbindung umgesetzt. Da die nach präparativer HPLC erhaltene Produktfraktion immer noch verunreinigt war, wurde das Produkt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 10:1) gereinigt.

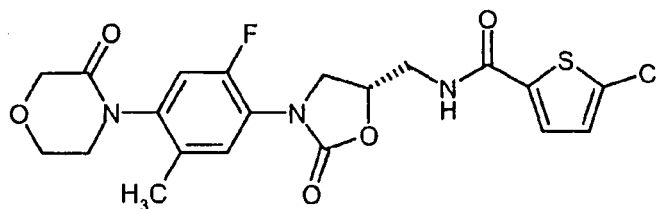
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (t, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.78-3.72 (m,
 20 3H), 3.71-3.57 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.18 min.

MS (ES⁺, m/z): 470/472/474 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 13

25 5-Chlor-N-((5S)-3-[2-fluor-5-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 193 mg (0.437 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 141 mg (0.873 mmol) Carbonyldiimidazol zu 129 mg (63% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

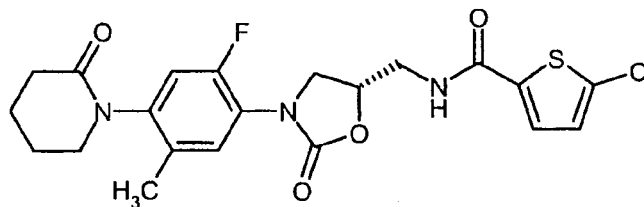
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.20 (breit, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (breit, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.47 (breit, 1H), 2.07 (s, 3H).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.78$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 458/487 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 Beispiel 14

5-Chlor-*N*-((5*S*)-3-[2-fluor-5-methyl-4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophen-2-carbonsäureamid



- 15 Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 175 mg (0.398 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A und 129 mg (0.796 mmol) Carbonyldiimidazol zu 126 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

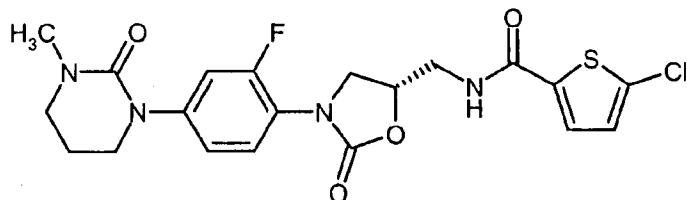
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H).

- 20 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.95$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 466/468 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 483/485 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Beispiel 15

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(3-methyl-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)thiophen-2-carbonsäureamid



- 5 Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 879 mg (1.99 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A und 646 mg (3.99 mmol) Carbonyldiimidazol zu 512 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 40 Stunden.

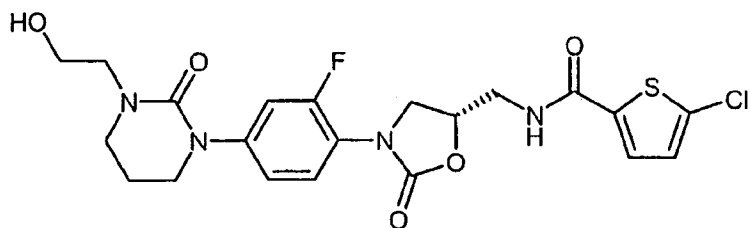
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 8.97 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.65 (dd, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.32 (dd, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.87 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): *R*_t = 3.96 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 467/469 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 16

- 5-Chlor-*N*-[{(5*S*)-3-{2-fluor-4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl]thiophen-2-carbonsäureamid



Analog zu dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren werden aus 594 mg (0.808 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A 340 mg (85% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.67-3.59

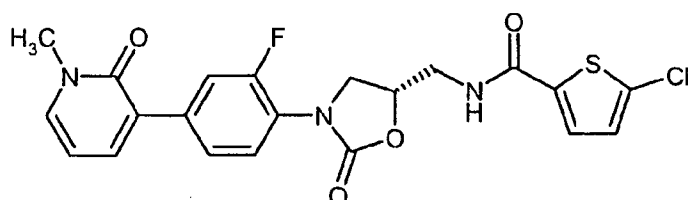
(m, 4H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H, teilweise überdeckt vom Wassersignal), 2.03-1.98 (m, 2H).

HPLC (Methode 2): $R_t = 3.77$ min.

MS (DCI, NH_3 , m/z): 514/516 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5 Beispiel 17

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



10 Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 350 mg (0.803 mmol) der Verbindung aus Beispiel 42A und 260 mg (1.61 mmol) Carbonyldiimidazol zu 88 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

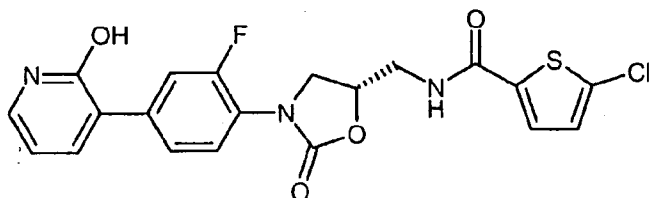
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.81-7.71 (m, 4H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 3H).

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 3.97$ min.

MS (ES^+ , m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Beispiel 18

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[2-fluor-4-(2-hydroxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



- 89 -

Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 208 mg (0.493 mmol) der Verbindung aus Beispiel 45A und 160 mg (0.986 mmol) Carbonyldiimidazol zu 121 mg (55% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt.

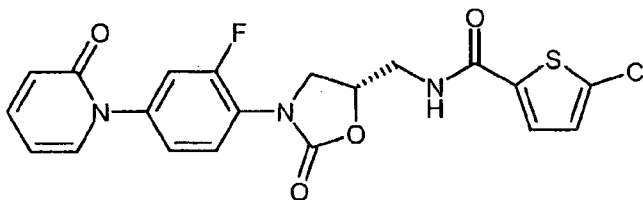
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11.92 (s, breit, 1H), 9.00 (t, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (ES+, m/z): 448/450 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 19

- 10 5-Chlor-N-((5S)-3-[2-fluor-4-(2-oxopyridin-1(2H)-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-thiophen-2-carbonsäureamid



- 15 Analog zu dem unter Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden 750 mg (1.78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A und 577 mg (3.56 mmol) Carbonyldiimidazol zu 388 mg (49% d. Th.) der Titelverbindung umgesetzt. Eine erste Fraktion des Produktes (130 mg) ist als Feststoff ausgefallen bei der Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch nach beendeter Reaktion. Eine weitere Fraktion des Produktes (258 mg) ist nach präparativer HPLC (Methode 11) des Rohproduktes der wäßrigen Aufarbeitung erhalten worden.

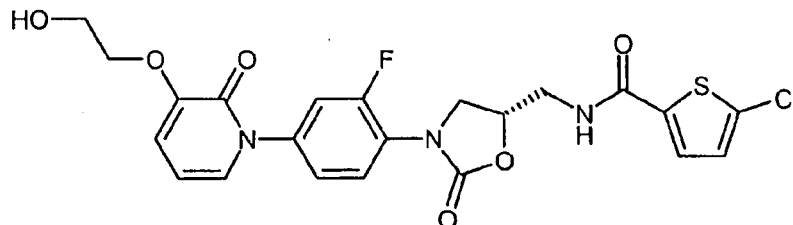
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H).

HPLC (Methode 1): R_t = 3.84 min.

MS (DCI, NH₃, m/z): 465/467 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Beispiel 20

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



- 5 Analog zu dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren werden aus 60 mg (0.096 mmol) der Verbindung aus Beispiel 51A 34 mg (69% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

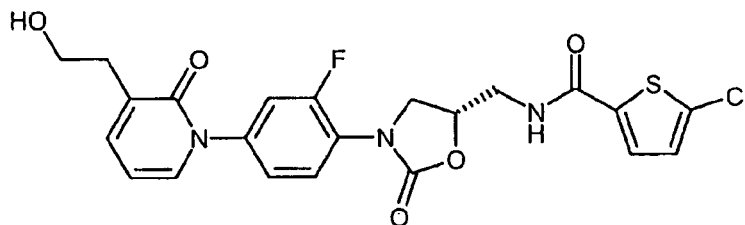
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.72 (quart, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H).

- 10 LC/MS (Methode 1): *R*_t = 3.75 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 508/510 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 21

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



15

- Eine Lösung von 179 mg (0.367 mmol) des Produktes aus Beispiel 56A in 1.9 ml THF wird mit 1.9 ml Wasser, 92 μ l einer 2.5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in *tert*.-Butanol und 235 mg (1.10 mmol) Natriumperjodat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird nach dem Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat
- 20 filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird erneut

- 91 -

- in 2 ml THF gelöst und mit 2 ml Wasser und 14 mg (0.367 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird wieder – wie oben beschrieben – mit Wasser verdünnt und Dichlormethan extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wird zunächst über präparative HPLC (Methode 11) vorgereinigt. Dabei werden 22 mg der Titelverbindung im
- 5 Gemisch mit der Verbindung aus Beispiel 22 (siehe unten) erhalten. Die beiden Substanzen werden mittels präparativer HPLC voneinander getrennt. Dazu werden die 22 mg in 4 ml Acetonitril/Wasser 3:1 gelöst und in 4 Portionen chromatographiert.

Chromathographiemethode: Säule: Kromasil 100C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; Fluss: 25 ml/min; Temperatur: 40°C; UV-Detektion: 210 nm; Laufmittel: Wasser/Acetonitril 3:1.

- 10 Es werden 3.2 mg (1.8% d. Th.) der Titelverbindung und 10.2 mg (5.8% d. Th.) des Produktes aus Beispiel 22 (siehe unten) erhalten.

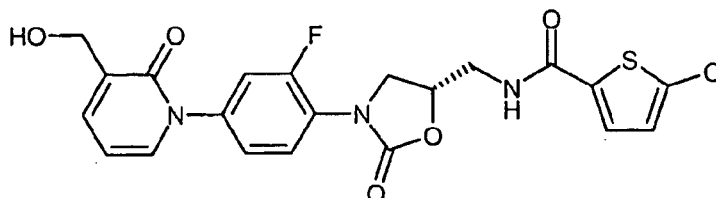
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 3.48 (quart, 2H), 2.60 (t, 2H).

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

MS (ES $^+$, m/z): 492/494 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Beispiel 22

5-Chlor-*N*-{[(5*S*)-3-{2-fluor-4-[3-(hydroxymethyl)-2-oxypyridin-1(2*H*)-yl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophen-2-carbonsäureamid



20

Die Darstellung der Titelverbindung ist in Beispiel 21 beschrieben.

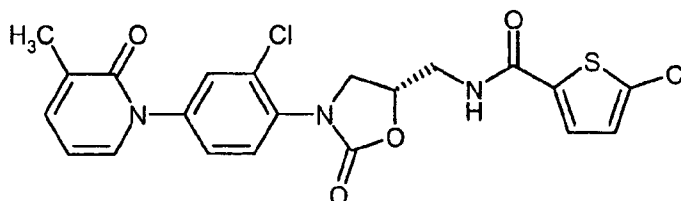
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.18 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H).

- 25 LC/MS (Methode 4): R_t = 1.83 min.

MS (ES⁺, *m/z*): 478/480 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Beispiel 23

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



5

Eine Lösung von 230 mg (0.98 mmol) der Verbindung aus Beispiel 58A und 235 mg (1.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A in 5 ml Acetonitril wird mit 328 mg (1.47 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 397 mg (2.45 mmol) Carbonyldiimidazol und 12 mg (0.10 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin zugesetzt und das Rühren bei 60°C fortgesetzt. Nach 20 Stunden wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer aufkonzentriert und das Produkt mittels präparativer HPLC (Methode 11) isoliert. Es werden 106 mg (20% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 9.02 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H).

15

HPLC (Methode 2): *R*_t = 4.17 min.

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 495/497/499 (Cl₂, ³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken insbesondere als Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Plasmin oder Trypsin.

- 5 Die vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden:

a) Testbeschreibungen (in vitro)**a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung****a.1.1) Chromogener Assay:**

- 10 Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wird über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen werden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt:

- Die Prüfsubstanzen werden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10
15 Minuten mit humanem FXa (0.5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovine serum albumine], pH = 8.3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wird das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer
20 bei 25°C wird die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.1.2) Fluorogener Assay:

- Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wird über die Umsetzung eines für den FXa spezifischen fluorogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet FXa aus dem peptischen Substrat
25 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 FXa (1.3 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 100 mmol/l NaCl, 0.1% BSA [bovines Serumalbumin], pH
30 7.4) bei 22°C inkubiert. Anschließend wird das fluorogene 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 IC₅₀-Werte berechnet.

Repräsentative Wirksamkeitsdaten aus diesem Test sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt:

Tabelle 1

Beispiel Nr.	IC ₅₀ [nM]
1	0.9
11	2.2
12	1.8
22	0.9

a.2) Bestimmung der Selektivität

10 a.2.1) Chromogener Assay:

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3.2 nmol/l) werden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8.0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wird durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin®, Chromozym Trypsin® und Chromozym Plasmin®; Fa. Roche Diagnostics) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen werden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz werden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.2.2) Fluorogener Assay:

Zum Nachweis der Selektivität der Substanzen bezüglich Faktor Xa -Hemmung werden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin und Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (0.06 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 NaCl, 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 Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC von Bachem für Thrombin, 5 µmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC von Bachem für Trypsin und 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 IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

a.3.1) Prothrombinzeit (PT):

- Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wird *in vitro* in Human- und Kaninchenplasma 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 10 Minuten bei ca. 2500 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 (Hemoliance® RecombiPlastin, Fa. 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.

a.3.2) *Thrombin Generation Assay (Thrombogram)*

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. Die Reaktionen werden in 20 mM Hepes, 60 mg/ml BSA, 102 mM CaCl₂, pH 7.5 bei 37°C durchgeführt. Die Reaktionen erfolgen in Immulon 2HB clear U-bottom 96-well plates (Thermo Electron) in einem Gesamtvolumen von 100µl. Um die Reaktionen in Plättchen armem Plasma (PPP) oder Plättchen reichem Plasma (PRP) zu starten werden Reagenzien der Firma Thrombinoscope verwendet (PPP Reagenz: 30 pM recombinant tissue factor, 24µM phospholipids in HEPES; PRP-Reagenz: 3 pM recombinant tissue factor). Außerdem wird ein Calibrator benötigt, dessen amidolytische Aktivität zur Berechnung der Thrombinaktivität in einer Probe mit unbekannter Menge an Thrombin benötigt wird. Außerdem ermöglicht der Calibrator die Korrektur der Daten bezüglich der Spendervariabilität (unterschiedliche Färbung des Plasmas), der Variabilität durch das Meßgerät, des „inner filter effect“ und des Substratverbrauchs. 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. Testdurchführung: Lyophilisate lösen (PPP-Reagenz, PRP-Reagenz, Calibrator), MTP 5 min bei 37°C inkubieren, FluCa ansetzen (70µl I-1140 + 2800 µl Fluo-Puffer (20 mM HEPES, 102 mM CaCl₂, 60 mg/ml BSA, pH 7.5) pro Platte), Starten des Programms, Spülen des Dispensers und Befüllen des Systems mit FluoCa, Zugabe von 20µl FluoCa pro well und Messung der Thrombin Generierung, 120 min alle 20s (oder bei Tierplasma alle 10 s). Durch die Verwendung der „thrombinoscope software“ wird das Thrombogramm berechnet und graphisch dargestellt. Die folgenden Parameter werden angegeben: lag time (Zeit bis zum Starten der Thrombin Generierung), ttPeak (time to peak, Zeit bis zum Erreichen des Maximums), Peak (maximale Thrombinkonzentration), ETP (endogenous thrombin potential, die Fläche unter der Kurve) and start tail (Zeitpunkt, an dem die Thrombinkonzentration auf 0 zurück geht).

a.4) Spezielle Diagnostik der Gerinnungsstörung und Organsfunktion bei endotoxämischen Mäusen und Ratten

a.4.1) *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 Substrat hinzugegeben (100 µl/Well), 30 min im Dunkeln bei Raumtemperatur inkubiert, Stopplösung hinzugegeben (100 µl/ Well), und die Farbbildung bei 5 492 nm gemessen (Saphire Plate reader).

a.4.2) 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 10 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.

15 a.4.3) 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.

20 b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Kaninchen)

- Nüchterne Kaninchen (Stamm: Esd: NZW) werden durch intramuskuläre Gabe einer Rompun/ Ketavet-Lösung narkotisiert (5 mg/kg bzw. 40 mg/kg). Die Thrombusbildung wird in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von C.N. Berry *et al.* [*Semin. Thromb. Hemost.* 1996, 25 22, 233-241] beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wird mittels eines 10 cm langen Venenkatheters zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Katheder ist in der Mitte in einen weiteren, 4 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160, Becton Dickenson), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthält, 30 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. Die Prüfsubstanzen werden vor Anlegung

des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde verabreicht.

b.2) Eisen-3-Chlorid Modell (Ratte)

Nüchterne Ratten werden durch intraperitoneale Gabe von Thiobarbital-Natrium narkotisiert (180 mg/kg). Die arterielle Thrombusbildung wird an der Arteria Carotis communis in Anlehnung an die von Kurz *et al.* [Thromb Res. 1990 Nov 15;60(4):269-80] beschriebene Methode ausgelöst. Dazu werden die rechte Arteria carotis communis freipräpariert, und ein Fluß-Sensor am Gefäß angebracht (perivaskuläre Sonde). Ein Filterpapier wird mit 25%iger Eisen-3-Chlorid-Lösung getränkt und unter die A. carotis geschoben; in manchen Protokollversionen wird das Filterpapier nach einer definierten Zeit wieder entfernt (z.B. nach 5 Minuten). Die Prüfsubstanzen werden vor 10
Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über eine Ohrvene oder oral mittels Schlundsonde verabreicht. Folgende Parameter werden erhoben: Zeitpunkt des Beginns der Flußverminderung (Beginn der Thrombosierung); Geschwindigkeit des Flußabfalles (Geschwindigkeit der Thrombosierung); Auftreten eines vollständigen Verschlusses und 15
Zeitintervall bis zum vollständige Verschuß.

b.3) Venöse Stase Modell (Ratte)

Die antithrombotische Wirksamkeit der Substanzen wird in einem etablierten venösen Thrombosemodell (Methode s. auch Ref.1-3) in Ratten untersucht. Venöse Thromben werden durch eine Kombination aus Blutfluss- Stillstand und Thromboplastin-Injektion erzeugt. 20
Männliche Ratten (HSD CPB:WU; Harlan Winkelmann) mit einem Gewicht von 220g-260g werden über Nacht nüchtern gesetzt. Wasser steht ihnen ad libitum zur Verfügung. Vor Versuchsbeginn werden die Tiere durch intraperitonealer Gabe von einem Xylazine/Ketamine Gemisch (5ml/kg) (Rompun Bayer 12 mg/kg, Ketavet Pharmacia & Upjohn GmbH, 50 mg/kg) narkotisiert. Die linke Vena jugularis und die abdominale Vena cava werden freipräpariert. In die 25
Vena jugularis wird ein Katheter geschoben. Um die Vena cava wird proximal und distal in einem Abstand von 8-10mm eine Schlinge gelegt, um diesen Venenabschnitt später abbinden zu können. Zur Auslösung der Thrombenbildung wird Thromboplastin (Neoplastin Plus, Diagnostica Stago, Roche) innerhalb von 15 Sekunden in die Vena jugularis injiziert (0.5 mg/kg in 1 ml/kg). Nach weiteren 15 Sekunden wird die Vena cava abgebunden, zuerst proximal, dann nach 30 Sekunden 30
distal. Das ligierte Venensegment wird 15 Minuten nach Thromboplastin-Injektion herausgeschnitten. Der Thrombus wird freipräpariert und sofort gewogen. Die zu untersuchenden Inhibitoren (1ml/kg) werden den Tieren vor der Präparation intravenös verabreicht

b.4) Blutungsmodell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 300-350 g werden mit Inactin (150 – 180 mg/kg) narkotisiert. 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
5 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
10 Schwanzspitzenschnitts entweder intravenös über die kontralaterale Jugularvene als Einzelbolus bzw. als Bolus mit anschließender Dauerinfusion oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.5) Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Modell (Ratte)

Nüchterne Ratten werden durch intraperitoneale Gabe von Thiobarbital-Natrium (Inactin)
15 narkotisiert (180 mg/kg). Ein Katheter (PE 190) wird in die Bauchorta geschoben und Blut gewonnen für die Bestimmung der Substanz-Plasmakonzentration sowie die ex-vivo bestimmte Blutgerinnung (FXa, PT, aPTT, Thrombin Generation Assay, usw.). Substanzapplikation erfolgte oral zu verschiedenen Zeitpunkten vor Blutentnahme. Es werden die Substanzen in den Dosierungen 1 und 5 mg/kg p.o. verabreicht, und jeweils zu späten Zeitpunkten (6 und 10 Stunden
20 nach Substanzapplikation) Blut entnommen.

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.
25 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)

30 • 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 +
5 833 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.

10 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).

15 *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).

20 *Probenlösung für Löslichkeit bis 10 g/l in Wasser:* 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
25 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
30 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:

- 5 1. Kallibrierlösung 2.5 mg/ml
2. Kallibrierlösung 20 µg/ml
3. Probenlösung 1:5
4. Probenlösung 1:100
5. Probenlösung 1:1000

10 HPLC-Methode für Säuren:

Agilent 1100 mit DAD (G1315A), quat. Pumpe (G1311A), Autosampler CTC HTS PAL, Degaser (G1322A) and Säulenthmostat (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
15 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 Säulenthmostat (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;
20 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
25 Lösungsvermittler gelöst und männlichen oder weiblichen Wistar Ratten 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 Zeitpunkten über ein Intervall von bis zu 26

- 102 -

h entnommen. Die quantitative Bestimmung der Substanzen in den Versuchsproben erfolgt im Plasma mittels Eichproben, die in Plasma eingestellt werden. Im Plasma enthaltene Proteine werden durch Fällung mit Acetonitril entfernt. Anschließend werden die Proben mittels HPLC auf einer 2300 HTLC Anlage (Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA) unter Verwendung von
5 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.

e) Bestimmung der Wirkung bei Endotoxinämie (in vivo)

10 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
15 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.

20 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/H₂O 60%/40% gelöst und oral (Applikationsvolumen 5 ml/kg) 30 Minuten vor LPS-Injektion appliziert. 1, 5 oder 4 Stunden nach LPS-Injektion werden
25 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, Nierenfunktionsparametern und Cytokinen gewonnen. TNFα und IL-6 werden mit kommerziell erhältlichen ELISAs (R&D Systems) bestimmt.

30 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:**5 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.

10 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

15 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.

20 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

25 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.

5 Herstellung:

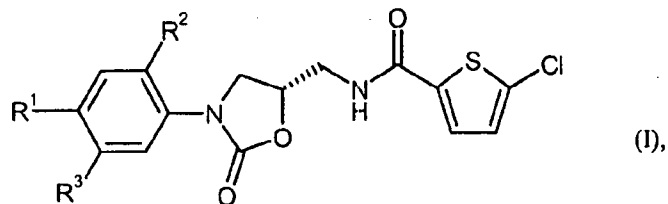
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

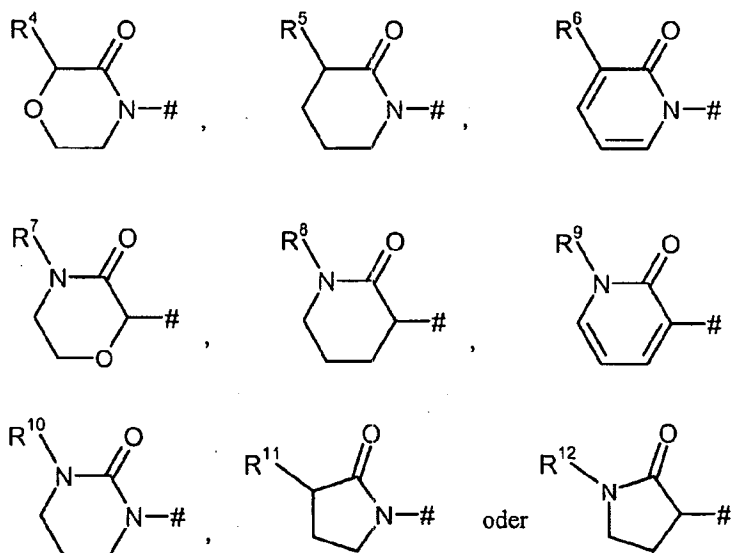
- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Natriumchloridlösung, Glucoselösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R¹ für eine Gruppe der Formel

steht,

wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

10 R⁴ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

- 106 -

- 5 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,
- worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- 10 R⁶ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,
- worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- 15 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- 20 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
- worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,
- 25 R¹¹ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder C₃-C₆-Cycloalkyloxy steht,

- 107 -

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

R¹² für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

5 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₃-Alkoxy und C₃-C₆-Cycloalkyloxy,

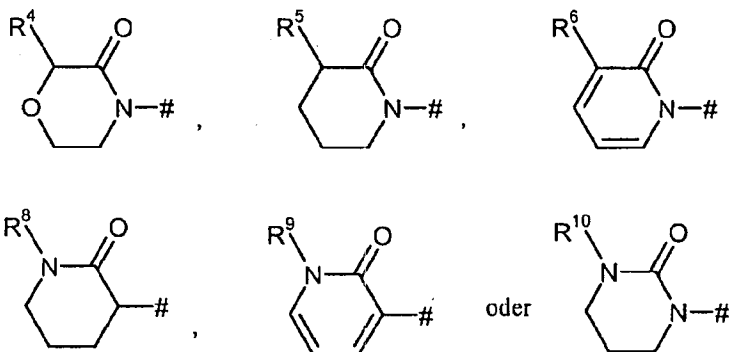
R² für Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht,

10 R³ für Wasserstoff, Chlor, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Methoxymethyl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für eine Gruppe der Formel



15 steht,
wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy steht,

- 108 -

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy steht,

5 worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

10 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

15 worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

worin C₂-C₃-Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und C₁-C₃-Alkoxy,

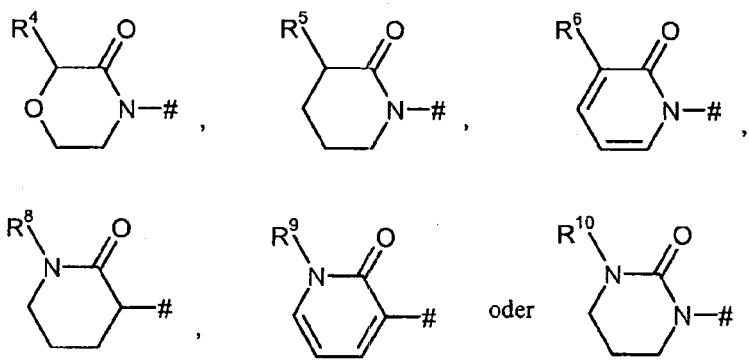
20 R² für Fluor oder Chlor steht,

R³ für Wasserstoff, Methyl oder Methoxymethyl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

5 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht,

R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl-1-yl oder 2-Hydroxyethyl-1-oxy steht,

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R¹⁰ für Methyl, Ethyl oder 2-Hydroxyethyl-1-yl steht,

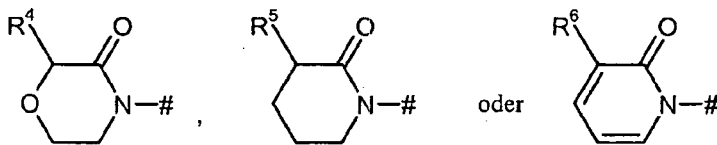
R² für Fluor oder Chlor steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

15 4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

R¹ für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

die Anknüpfstelle an den Phenylring ist,

R⁴ für Wasserstoff steht,

5 R⁵ für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht,

R⁶ für Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyethyl steht,

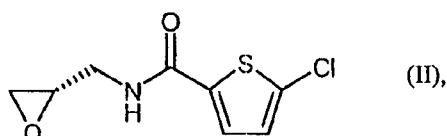
R² für Fluor oder Chlor steht,

R³ für Wasserstoff oder Methyl steht,

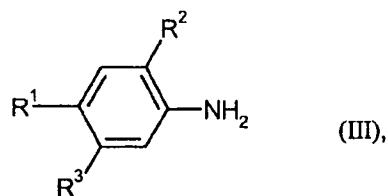
oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

10 5. 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



in der ersten Stufe mit einer Verbindung der Formel

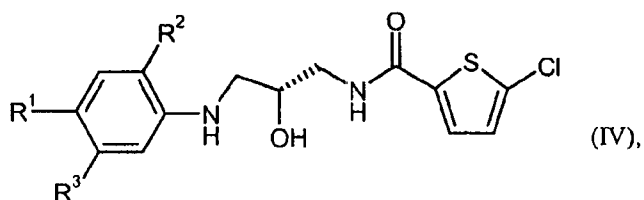


15

in welcher R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

zu einer Verbindung der Formel

- 111 -



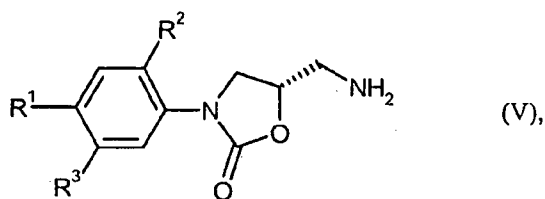
in welcher R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

und in der zweiten Stufe in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten zu einer
 5 Verbindung der Formel (I) cyclisiert wird

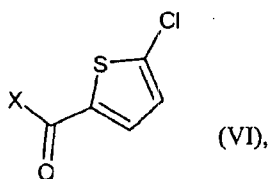
oder

[B] eine Verbindung der Formel



in welcher R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

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

umgesetzt wird.

- 15 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 10 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel nach Anspruch 10 oder 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
13. 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 4, eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 10 bis 12 oder eines nach Anspruch 7 oder 8 erhaltenen Arzneimittels.
- 15 14. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zugegeben wird.
- 20 15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von pulmonaler Hypertonie.
16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Sepsis, Systemic Inflammatory Syndrome (SIRS), septische Organdysfunktion, septisches Organversagen und Multiorganversagen, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Acute Lung Injury (ALI), Septischer Schock, DIC ("Disseminated Intravascular coagulation") und/oder des septischen Organversagens.
- 25

- 113 -

17. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/004564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D409/12 A61K31/4412 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/039134 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; PERZBORN ELISABETH [DE]; KRAHN THOMAS [DE]) 12 April 2007 (2007-04-12) pages 3-5 Ansprüche	1-17
X	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER [DE] ET AL STRAUB ALEXANDER [DE] ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14) cited in the application examples 44,95 claim 1	1-17
☐ 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 2 Oktober 2008		Date of mailing of the international search report 27/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/004564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007039134 A	12-04-2007	AU 2006299128 A1	12-04-2007
		CA 2624323 A1	12-04-2007
		DE 102005047558 A1	07-02-2008
		EP 1933841 A1	25-06-2008
US 2003153610 A1	14-08-2003	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
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		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
		ZA 200204188 A	27-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/004564

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D409/12 A61K31/4412 A61P7/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/039134 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; PERZBORN ELISABETH [DE]; KRAHN THOMAS [DE]) 12. April 2007 (2007-04-12) Seiten 3-5 Ansprüche	1-17
X	US 2003/153610 A1 (STRAUB ALEXANDER [DE] ET AL STRAUB ALEXANDER [DE] ET AL) 14. August 2003 (2003-08-14) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 44,95 Anspruch 1	1-17
☐ 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 *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 2. Oktober 2008		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 27/10/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/004564

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007039134 A	12-04-2007	AU 2006299128 A1	12-04-2007
		CA 2624323 A1	12-04-2007
		DE 102005047558 A1	07-02-2008
		EP 1933841 A1	25-06-2008
US 2003153610 A1	14-08-2003	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
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		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
		ZA 200204188 A	27-05-2003

OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

La presente 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 al factor Xa, que se forma a partir de la proenzima factor X, un papel clave, ya que une ambas rutas de coagulación. La serinproteasa Xa activada escinde la protrombina en trombina. La trombina que se genera escinde a su vez por su parte el fibrinógeno en fibrina. Mediante la reticulación subsiguiente de los monómeros de fibrina se llega a la formación

de coágulos sanguíneos y con ello a la contención de la hemorragia. Adicionalmente la trombina es un potente desencadenante de la agregación de los trombocitos, que produce igualmente una contribución considerable a la hemostasia.

5 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 tromboembólicas graves. Adicionalmente una hipercoagulabilidad –sistémica – con una
10 coagulopatía por consumo puede conducir a la coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembólicas se producen además en anemias hemolíticas microangiopáticas, circulaciones sanguíneas extracorporales, como hemodiálisis, así como prótesis de válvulas coronarias.

15 Las enfermedades tromboembólicas son las causas más frecuentes de morbilidad 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].

20 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. En la práctica un procedimiento de tratamiento o profilaxis eficiente de enfermedades tromboembólicas se revela como muy difícil y insatisfactorio.

25 Para la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas es de uso, por un lado, heparina, que se aplica por vía parenteral o subcutánea. Debido a

las propiedades farmacocinéticas favorables se prefiere concretamente hoy en día de forma creciente heparina de bajo peso molecular; sin embargo tampoco se pueden evitar las desventajas conocidas señaladas a continuación, que se dan en la terapia con heparina. De este modo la heparina no es efectiva por vía oral y posee sólo un semiperiodo de vida biológico comparativamente bajo. Debido a que la heparina inhibe simultáneamente varios factores de la cascada de coagulación sanguínea, se llega a un efecto no selectivo. Adicionalmente se produce un elevado riesgo de hemorragia, de forma particular se pueden dar hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y se puede llegar a trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257ª edición, 1994, editorial Walter de Gruyter, página 610, palabra clave "Heparin"; Römpf Lexikon Chemie, Versión 1.5, 1998, editorial Georg Thieme, Stuttgart, palabra clave "Heparin"].

Una segunda clase de anticoagulantes lo representan los antagonistas de la vitamina K. A estos pertenecen, por ejemplo, 1,3-indanodionas, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocoumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben no selectivamente la síntesis de distintos productos de determinados factores de coagulación que dependen de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción se produce el efecto sólo 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 y observación del paciente costosos [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson y col., "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S-21S; J.

Ansell, J. Hirsh, J. Dalen y col., "Managing oral anticoagulant therapy" *Chest* 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther y col., "Interactions of warfarin with drugs and food" *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683].

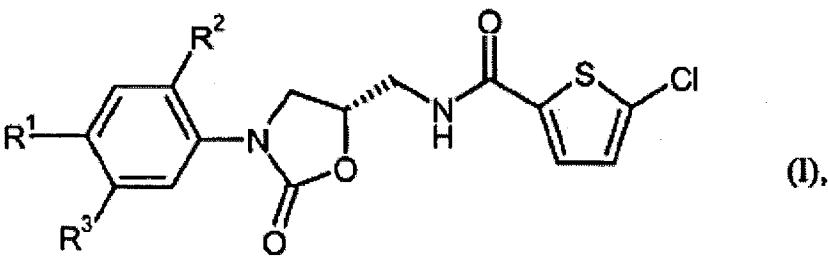
- 5 Recientemente se ha descrito un nuevo planteamiento terapéutico para el tratamiento y profilaxis de enfermedades tromboembólicas. El objetivo de este planteamiento terapéutico es la inhibición del factor Xa. En correspondencia al papel central que juega el factor Xa en la cascada de coagulación sanguínea, el factor Xa representa uno de los objetivos más
- 10 importantes para los principios activos anticoagulantes [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" *Curr. Opin.*
- 15 *Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77, A. Casimiro-Garcia y col., "Progress in the Discovery of Factor Xa inhibitors" *Expert Opin. Ther. Patents* 2006, 15, 119-145].
- 20 A este respecto se ha mostrado que distintos compuestos, tanto peptídicos como no peptídicos, son efectivos como inhibidores del factor Xa en modelos animales. Se conoce hasta ahora un gran número de inhibidores del factor Xa directos [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, "Factor Xa Inhibitors: Today and beyond" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4,
- 25 272-281; J. Ruef, H.A. Katus, "New antithrombotic drugs on the horizon" *Expert*

Opin. Investig. Drugs 2003, 12, 781-797; M.L. Qian, J.M. Smallheer, "The race to an orally active Factor Xa inhibitor: Recent advances" Curr. Opin. Drug Discovery & Development 2004, 7, 460-469]. Se describen en el documento WO 01/47919 oxazolidinonas como inhibidores del factor Xa de bajo peso molecular no peptídicos.

En medicamentos antitrombóticos la amplitud terapéutica es de gran importancia: la distancia entre la dosis terapéuticamente efectiva para la inhibición de la coagulación y la dosis a la que pueden aparecer hemorragias debería ser lo mayor posible, de modo que se consiga una actividad terapéutica máxima con mínimo perfil de riesgo. La amplitud terapéutica de un principio activo antitrombótico depende del cambio del nivel en plasma de un principio activo a lo largo del día tras ingestión del medicamento. Como medida se puede recurrir a tal fin la relación pico a valle, es decir la relación entre el nivel máximo tras ingestión del medicamento y el nivel mínimo al final del periodo de tratamiento. Para un medicamento antitrombótico para vía oral óptimo esta relación pico a valle debería ser lo más pequeña posible, de modo que con un nivel máximo reducido se impida la aparición de hemorragias y con nivel mínimo suficiente alto se asegure también actividad antitrombótica durante todo el periodo de tratamiento.

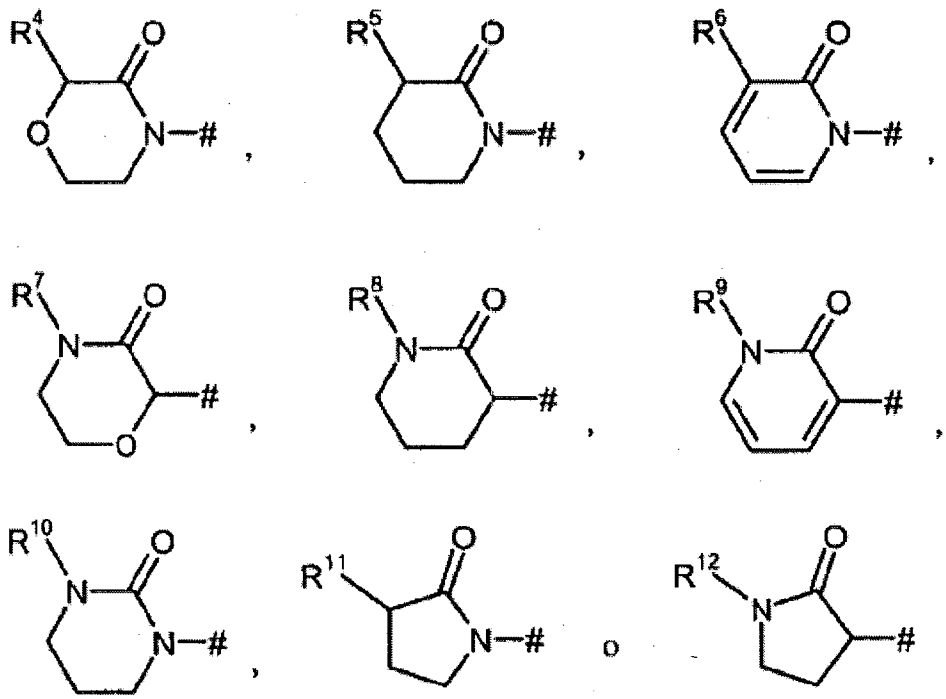
Por tanto un objetivo de la presente invención es la preparación de nuevos compuestos alternativos con efecto comparable o mejorado y una ventana terapéuticamente amplia, para combatir enfermedades, de forma particular enfermedades tromboembólicas en humanos y animales.

Son objeto de la invención compuestos de fórmula



en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



- 5
10
15
20
25
- R^5 representa hidrógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_3 y cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
- R^6 representa hidrógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 o cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_3 y cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
- R^7 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_3 y cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
- R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_3 y cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
- R^9 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C_1-C_3 y cicloalquil C_3-C_6 -oxi,
- R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí,

- alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- R¹¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- 5 en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
- 10 en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- R² representa flúor, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,
- R³ representa hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o metoximetilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

- 15 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
- 20 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).

- 25 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
5 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
10 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
15 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.

20 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
25 como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina,

etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Como solvatos se designan en el marco de la invención aquellas formas
5 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.

10 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 residencia en el cuerpo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólica o
15 hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente significado:

Alquilo tal cual y "alc" y "álquilo" en alcoxi representa un resto alquilo lineal por lo general con 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, a
20 modo de ejemplo y preferiblemente metilo, etilo y n-propilo.

Alcoxi representa a modo de ejemplo y preferiblemente metoxi, epoxi y n-propoxi.

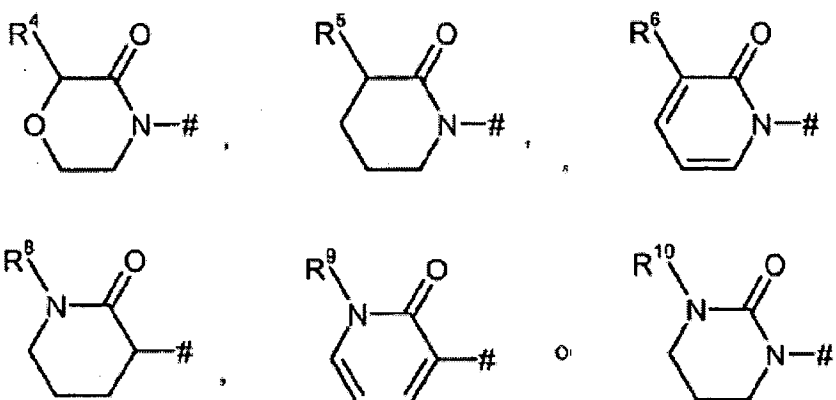
Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo por lo general con 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 3 a 5 átomos de carbono, a modo de
25 ejemplo y preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cicloalquiloxi representa un grupo cicloalquiloxi por lo general con 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente con 3 a 5 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferiblemente ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

En las fórmulas el grupo que puede representar R^1 , 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^1 está unido.

Un símbolo * en un átomo de carbono significa que el compuesto está presente en forma enantiomérica en lo que se refiere a la configuración en este átomo de carbono, bajo este término en el marco de la presente invención se entiende un exceso enantiomérico (enantiomeric excess) de más de 90% (> 90% de ee).

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa un grupo de fórmula



15

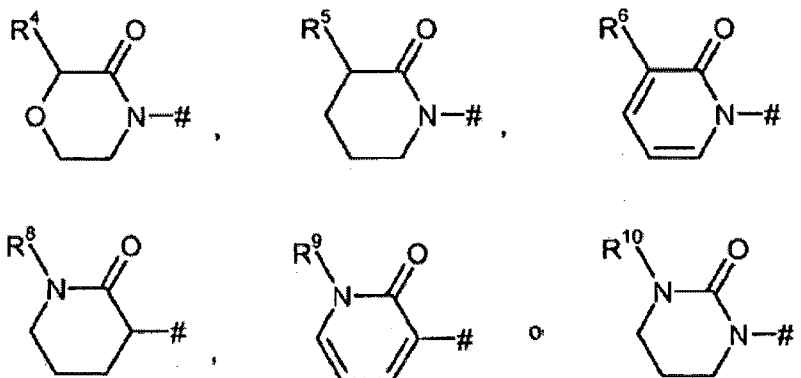
en donde

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R^4 representa hidrógeno,

- 5 R^5 representa hidrógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ,
 en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un
 sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido
 por hidroxí y alcoxi C_1-C_3 ,
- 10 R^6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ,
 en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un
 sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido
 por hidroxí y alcoxi C_1-C_3 ,
- 15 R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente,
 seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí y
 alcoxi C_1-C_3 ,
- 20 R^9 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente,
 seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí y
 alcoxi C_1-C_3 ,
- 25 R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 ,
 en el que alquilo C_2-C_3 puede estar sustituido con un sustituyente,
 seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí y
 alcoxi C_1-C_3 ,
- R^2 representa flúor o cloro,
- R^3 representa hidrógeno, metilo o metoximetilo,
 y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.
- Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que
- 25 R^1 representa un grupo de fórmula

13



en donde,

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁴ representa hidrógeno,

5 R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo o hidroximetilo,

R⁶ representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo, 2-hidroxietil-1-ilo o 2-hidroxietil-1-oxi,

R⁸ representa hidrógeno o metilo,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

10 R¹⁰ representa metilo, etilo o 2-hidroxietil-1-ilo,

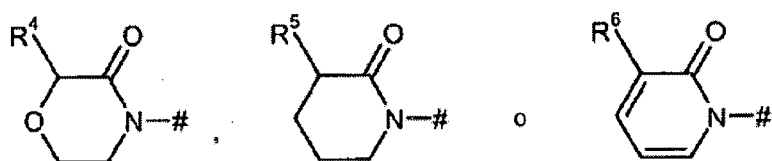
R² representa flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno o metilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que

15 R¹ representa un grupo de fórmula



en donde

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo o hidroximetilo,

5 R⁶ representa hidroximetilo o 2-hidroxietil-1-oxi,

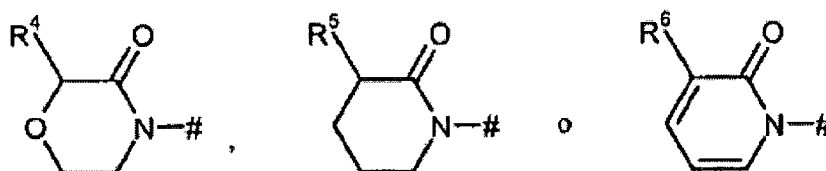
R² representa flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno o metilo,

y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa

10 un grupo de fórmula



en donde,

es el punto de unión al anillo de fenilo,

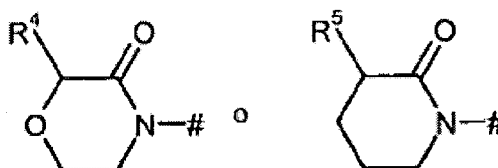
R⁴ representa hidrógeno,

15 R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo o hidroximetilo,

R⁶ representa hidroximetilo, 2-hidroxietil-1-ilo o 2-hidroxietil-1-oxi.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa

un grupo de fórmula

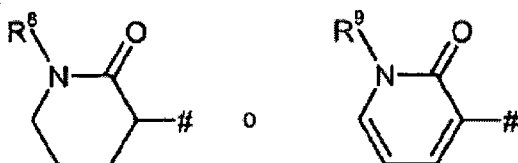


20

en donde

- # es el punto de unión al anillo de fenilo,
 R^4 representa hidrógeno,
 R^5 representa hidrógeno, hidroxilo o hidroximetilo,

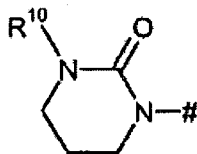
Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa
 5 un grupo de fórmula



en donde,

- # es el punto de unión al anillo de fenilo,
 R^8 representa hidrógeno o metilo,
 10 R^9 representa hidrógeno o metilo,

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^1 representa
 un grupo de fórmula



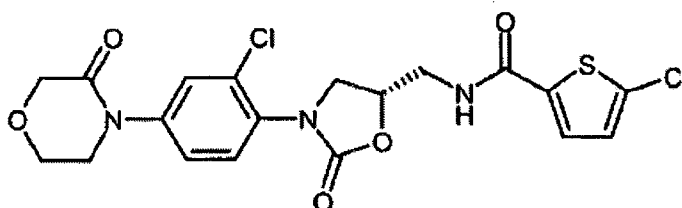
en donde

- # es el punto de unión al anillo de fenilo,
 15 R^{10} representa metilo, etilo o 2-hidroxietil-1-ilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I) en la que R^2 representa
 flúor o cloro.

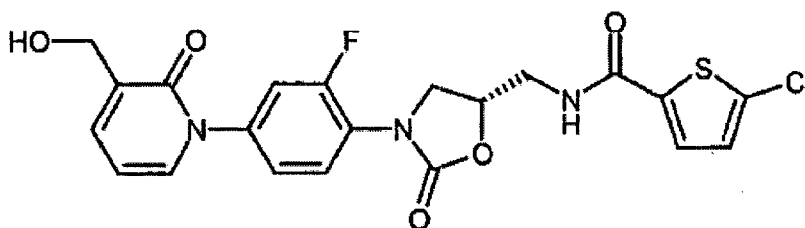
Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que R^2
 20 representa flúor.

il}metil)-tiofen-2-carboxílico de fórmula



así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 12.

- 5 Se prefiere especialmente también el compuesto amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[2-fluoro-4-(3-hidroximetil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico de fórmula



- así como sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales. El compuesto se describe en el ejemplo 22.
- 10

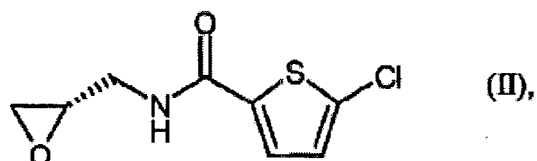
Las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos en las definiciones de restos indicadas individualmente se reemplazan independientemente de las combinaciones respectivamente indicadas de los restos a discreción también por definiciones de restos de otras combinaciones.

- 15 Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia anteriormente citados.

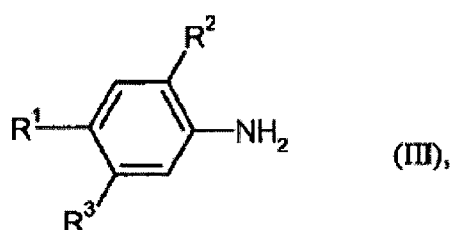
Es objeto de la invención además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o sus sales, sus solvatos o los solvatos de

sus sales, en el que

[A] se hace reaccionar el compuesto de fórmula

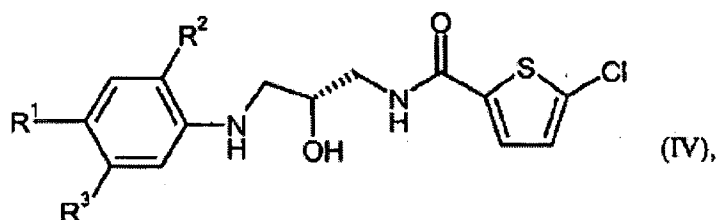


en la primera etapa con compuestos de fórmula



5

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado,
dando compuestos de fórmula

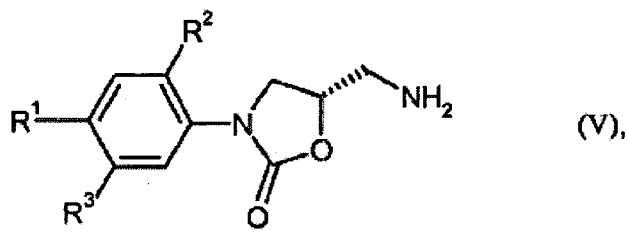


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado,

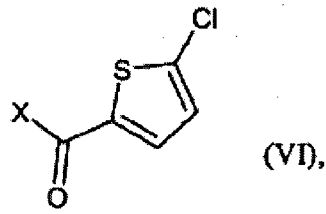
10 y en la segunda etapa se ciclan en presencia de fosgeno o equivalentes de
fosgeno como, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) dando los compuestos de
fórmula (I)

o

[B] se hacen reaccionar los compuestos de fórmula



en la que R¹, R² y R³ tienen el significado anteriormente dado,
con compuestos de fórmula



5 en la que

X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxilo.

Si se protegen grupos hidroxilo durante el procedimiento, por ejemplo, con un grupo protector sililo, entonces se escinden estos tras finalización del procedimiento [A] o [B] según los procedimientos conocidos por el especialista
10 en la técnica, por ejemplo, mediante reacción con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

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
15 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.

La reacción de la primera etapa según el procedimiento [A] se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de un ácido de Lewis, 5 preferiblemente en un intervalo de temperatura de 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.

10 Ácidos de Lewis son, por ejemplo, perclorato de magnesio, trifluorometanosulfonato de iterbio (III) o tricloruro de aluminio, se prefiere perclorato de magnesio.

La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [A] se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una base, 15 preferiblemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a 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 20 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.

Si en el procedimiento [B] X representa halógeno, la reacción se realiza por lo general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, 25 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.

- 5 Bases son, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, se prefiere diisopropiletilamina.

Si en el procedimiento [B] X representa hidroxí, 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
10 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.

- 15 Como reactivos de deshidratación son adecuados a este respecto, por ejemplo, carbodiimidas como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (carbodiimida de PS) o compuestos carbonílicos como carbonildiimidazol, o
20 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-etoxycarbonil-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
25 hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU),

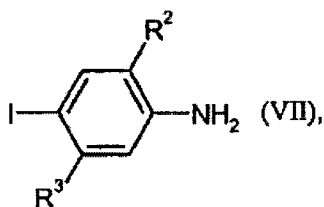
- 5 tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o N-hidroxisuccinimida, o mezclas 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 trialkilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

- 10 Preferiblemente se lleva a cabo la condensación con HATU o con EDC en presencia de HOBt.

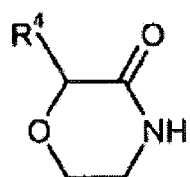
Los compuestos de fórmulas (II) y (VI) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

- 15 Los compuestos de fórmula (III), en los que está unido el grupo de fórmula R^1 por un átomo de nitrógeno al anillo de fenilo, son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula

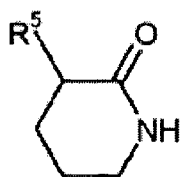


en la que R^2 y R^3 tienen el significado dado anteriormente,

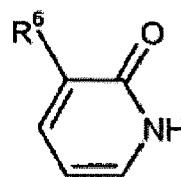
- 20 con compuestos de fórmula



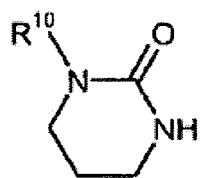
(VIIIa)



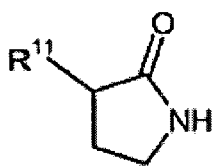
(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIIId)



(VIIIe)

en las que R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} y R^{11} tienen el significado dado anteriormente.

La reacción se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de una sal de cobre (I), una base y un ligando de diamina, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 60° C a la de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, disolventes apróticos como tolueno, dioxanos, tetrahidrofurano o dimetilformamida, se prefiere dioxano.

Salés de cobre (I) son, por ejemplo, yoduro de cobre (I), cloruro de cobre (I) u óxido de cobre (I), se prefiere yoduro de cobre (I).

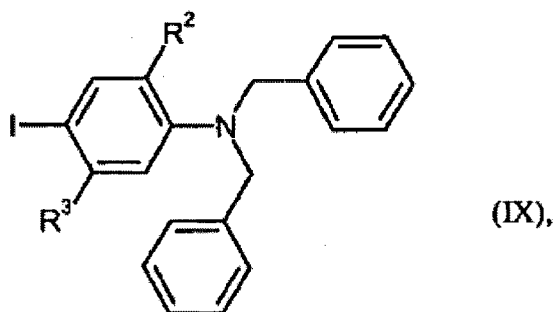
Bases son, por ejemplo, fosfato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, se prefiere fosfato de potasio.

Ligandos de diamina son, por ejemplo, 1,2-diaminas como N,N'-dimetiletilendiamina o 1,2-diaminociclohexano, se prefiere N,N'-dimetiletilendiamina.

Los compuestos de fórmulas (VII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIIIId) y (VIIIe) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos

partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

En un procedimiento alternativo se pueden proporcionar los compuestos de fórmula (VII) en la síntesis descrita anteriormente mediante compuestos de fórmula



5

en la que R² y R³ tienen el significado anteriormente dado.

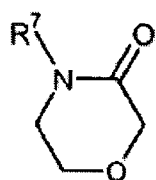
Después de la reacción se realiza una escisión hidrogenolítica de los grupos bencilo según las condiciones de reacción conocidas por el especialista en la técnica para conseguir los compuestos de fórmula (III). Se citan ejemplos de reacción en los ejemplos.

10

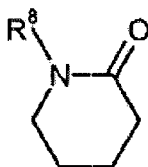
Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos partiendo de compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (III) en los que el grupo de fórmula R¹ está saturado, y está unido al anillo de fenilo por un átomo de carbono, son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar en la primera etapa compuestos de fórmula

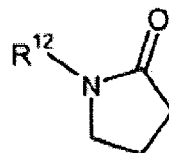
15



(VIII f)



(VIII g)



(VIII h)

en las que R^7 , R^8 y R^{12} tienen el significado dado anteriormente,
 con una base fuerte y una sal de cinc,
 y en la segunda etapa sin aislamiento previo del intermedio con compuestos de
 5 fórmula (IX) y un complejo de paladio,
 y en la tercera etapa se escinden hidrogenolíticamente los grupos bencilo en
 condiciones de reacción conocidas por el especialista en la técnica.

La reacción de la primera etapa se realiza por lo general en un
 disolvente inerte, preferiblemente en un intervalo de temperatura de -30°C a 0°C
 10 C a presión normal.

La reacción de la segunda etapa se realiza por lo general en un
 disolvente inerte, preferiblemente en un intervalo de temperatura de
 temperatura ambiente a la de reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes para ambas etapas de reacción son, por ejemplo,
 15 éteres como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, dado el caso en
 mezcla con hidrocarburos como, por ejemplo, hexano, se prefiere
 tetrahidrofurano.

Bases fuertes son, por ejemplo, sec-butillitio, terc-butillitio,
 diisopropilamida de litio o hexametildisilacida de litio, se prefiere sec-butillitio.

20 La sal de cinc es, por ejemplo, cloruro de cinc.

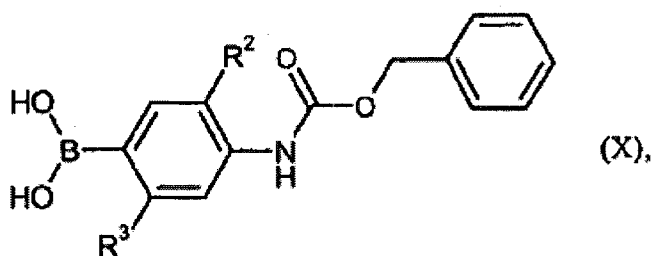
Se forman complejos de paladio *in situ* a partir de compuestos de

paladio y ligandos. Como compuestos de paladio son adecuados, por ejemplo, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), se prefiere bis(dibencilidenacetona)paladio
5 (0).

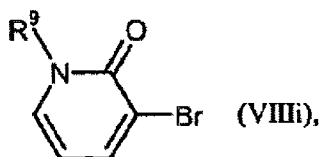
Ligandos son, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, binaftilo o ligandos de carbeno N-heterocíclicos, se prefiere 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo.

Los compuestos de fórmulas (VIIIf), (VIIIg) y (VIIIh) son conocidos o se
10 pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

Los compuestos de fórmula (III) en los que el grupo de fórmula R^1 está insaturado y está unido por un átomo de carbono al anillo de fenilo, son conocidos o se pueden preparar haciendo reaccionar en la primera etapa
15 compuestos de fórmula



en la que R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado, con compuestos de fórmula



en la que R^9 tiene el significado anteriormente dado, y se escinde en la segunda etapa el grupo protector benciloxicarbonilo para obtener los compuestos de fórmula (III).

La reacción de la primera etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de algo de agua, en presencia de una base y un catalizador de paladio, así como dado el caso en presencia de un ligando, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 40° C al reflujo del disolvente a presión normal.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, se prefiere 1,2-dimetoxietano.

Bases son, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, se prefiere una solución 2 molar de carbonato de sodio en agua.

Compuestos de paladio son, por ejemplo, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), se prefiere tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Ligandos son, por ejemplo, ligandos de fosfina como trifenilfosfina.

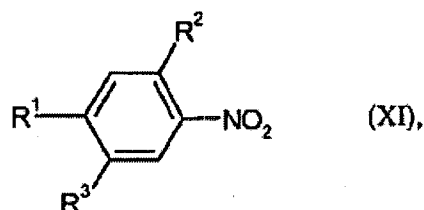
La reacción de la segunda etapa se realiza por lo general en disolventes inertes, en presencia de un ácido, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0° C hasta temperatura ambiente a presión normal.

Mezclas de disolvente-ácido inertes son, por ejemplo, ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano. Se prefiere ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmulas (X) y (VIII) son conocidos o se pueden

sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

En un procedimiento alternativo se pueden preparar compuestos de fórmula (III), reduciendo el grupo nitro en compuestos de fórmula



5

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado.

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 a 300 kPa.

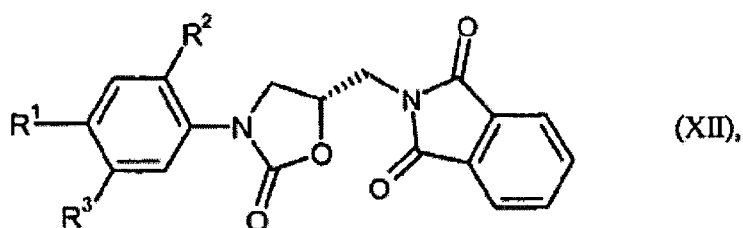
10 Agentes reductores son, por ejemplo, paladio sobre carbón activo e hidrógeno, dicloruro de estaño o tricloruro de titanio, se prefiere paladio sobre carbón activo e hidrógeno o dicloruro de estaño.

Disolventes inertes son, por ejemplo, éteres como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o
15 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 metanol, etanol, iso-propanol o en algunos casos
20 dicloruro de estaño en dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (XI) son conocidos o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida

correspondientes.

Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o se pueden preparar escindiendo el grupo protector ftalimida en compuestos de fórmula



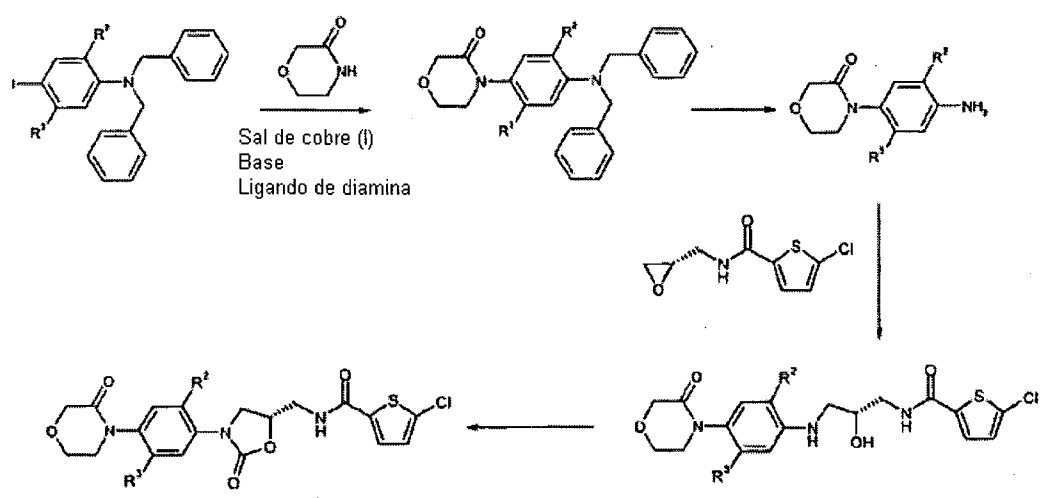
5 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado anteriormente dado.

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.

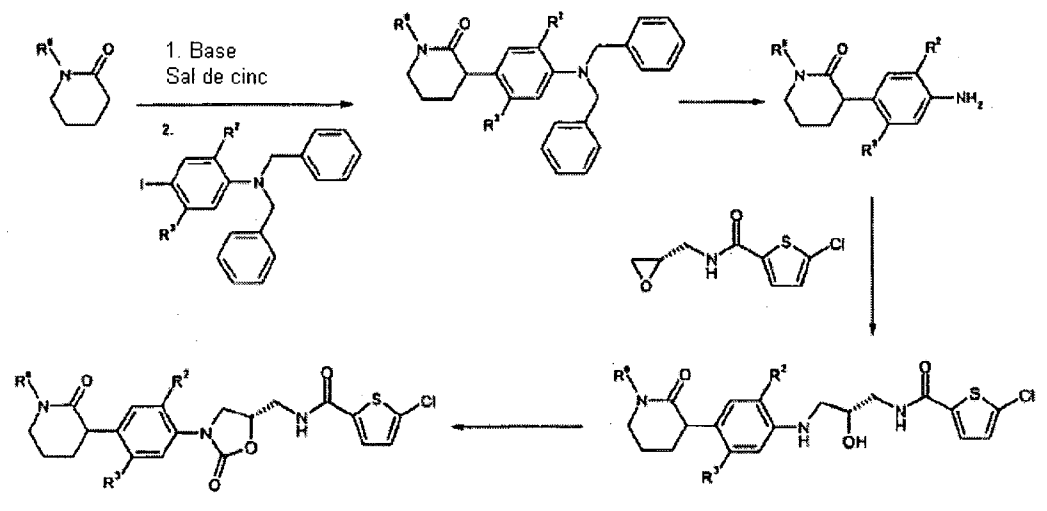
10 Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos, se pueden preparar como se describe en el procedimiento [A] partiendo de epóxidos correspondientes o se pueden sintetizar según procedimientos conocidos partiendo de los compuestos de partida correspondientes.

La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante los siguientes esquemas de síntesis:

15 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 del factor Xa de coagulación sanguínea, que actúan particularmente como

anticoagulantes.

Adicionalmente los compuestos de acuerdo con la invención disponen de propiedades fisicoquímicas favorables y un gran espectro terapéutico, lo que es ventajoso para su aplicación terapéutica.

- 5 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.

- 10 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
15 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 cardíogenas como, por ejemplo, isquemia cerebral, apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con
20 arritmias cardíacas 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
25 hemolíticas microangiopáticas, circulación sanguínea extracorporal como

PATENTE

de

Invención

09-144718

2/2

2/2

144918/09

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 hipertensión pulmonar.

El término "hipertensión pulmonar" comprende determinadas formas de hipertensión pulmonar. Como ejemplos son de citar, la hipertensión arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar en síndromes de hemicardio izquierdo, la hipertensión pulmonar en enfermedad del pulmón y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

El término "hipertensión arterial pulmonar" comprende determinadas formas de la hipertensión pulmonar como se han establecido, por ejemplo, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*, Venedig 2003).

La hipertensión arterial pulmonar comprende la hipertensión arterial pulmonar

idiopática (IPAH, anteriormente designada también como hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) y la hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), que está asociada con colagenosis, derivaciones pulmonares sistémicas congénitas, hipertensión portal, infecciones por VIH, la
5 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-venoclusiva y la hemangiomatosis
10 pulmonar-capilar, así como la hipertensión pulmonar persistente de recién nacidos.

La hipertensión pulmonar en enfermedades del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdo y fallo de la válvula mitral o aórtica.

La hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar y/o hipoxia comprende
15 enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, enfermedad del altura crónica y malformaciones hereditarias.

La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de arterias pulmonares próximas, la
20 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 hipertensión pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

25 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
5 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
10 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
15 temperatura corporal modificada, frecuencia cardíaca 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).

20 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
25 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 cardíaco/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, neumonía, 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
5 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
- 10 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
- 15 • Vasopresores
por ejemplo, norepinefrina, dopamina o vasopresina
- Terapia inótrópica
por ejemplo, dobutamina
- Corticosteroides
- 20 por ejemplo, hidrocortisona o fludrocortisona
- Proteína C activada humana recombinante
Xigris
- Productos sanguíneos
por ejemplo, concentrados de eritrocitos, concentrados de trombocitos,
- 25 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.
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 por ejemplo, inhibidores de receptor H2, antazida
- 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
- 25 recubrimiento de superficies plásticas de coadyuvantes y equipos médicos

usados *in vivo* y *ex vivo* o en muestras biológicas, que contienen el factor Xa.

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.

- 5 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.

- 10 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 anticoagulatoriamente 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
- 15 muestras biológicas que contienen el factor Xa, que se caracteriza porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente efectiva del compuesto de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención son combinaciones de

- A) compuestos de fórmula (I) con
- 20 B) otros principios activos farmacéuticos, de forma particular con antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos, hipolipidemiantes, agentes terapéuticos coronarios y/o vasodilatadores.

- Por "combinaciones" en el sentido de la invención no se entiende sólo formas de administración que contienen todos los componentes (denominadas
- 25 combinaciones fijas), y envases de combinación, que contienen los componentes

separados unos de otros, sino también componentes que se administran simultáneamente o desplazados temporalmente, en tanto se usan para la profilaxis y/o tratamiento de la misma enfermedad. Igualmente es posible combinar dos o más principios activos entre ellos, se trata a este respecto por
5 tanto de combinaciones de dos o múltiples componentes.

Los principios activos de la combinación determinados son conocidos por la bibliografía y se pueden obtener comercialmente a gran escala.

Antiagregantes plaquetarios son, por ejemplo, ácido acetilsalicílico (como, por ejemplo, aspirina), ticlopidina (Triclid), clopidogrel (Plavix) y prasugrel,
10 o antagonistas de la integrina como, por ejemplo, antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofibano, lamifibano, lefradafibano y fradafibano.

Sustancias anticoagulatoriamente efectivas (anticoagulantes) son, por ejemplo, heparina (UFH), heparina de bajo peso molecular (NMH) como, por
15 ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid.

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

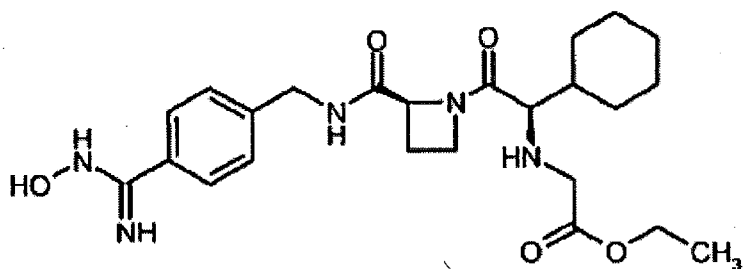
M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc, *Press Release* 2008, 14 de Febrero),

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

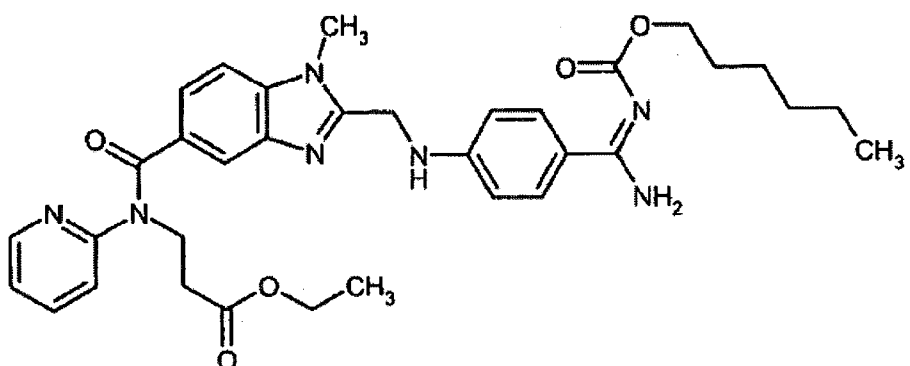
e inhibidores de trombina directos (DTI).

Inhibidores de trombina directos son, por ejemplo:

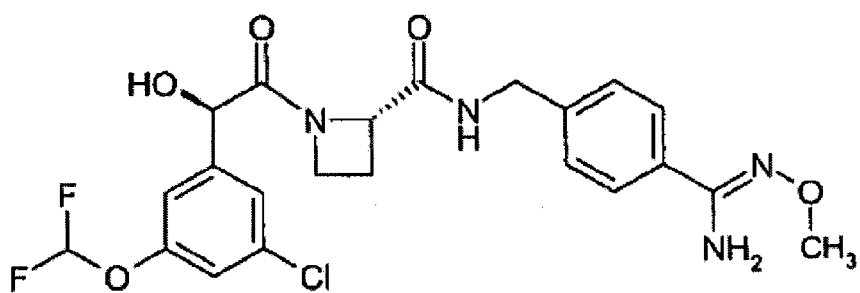
- **Exanta (Ximelagatrán)**



- Rendix (Dabigatrán)

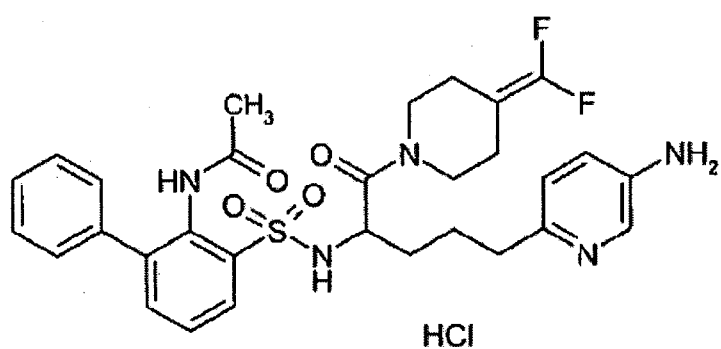


- AZD-0837 [AstraZeneca Annual Report 2006, 19 de Marzo de 2007]

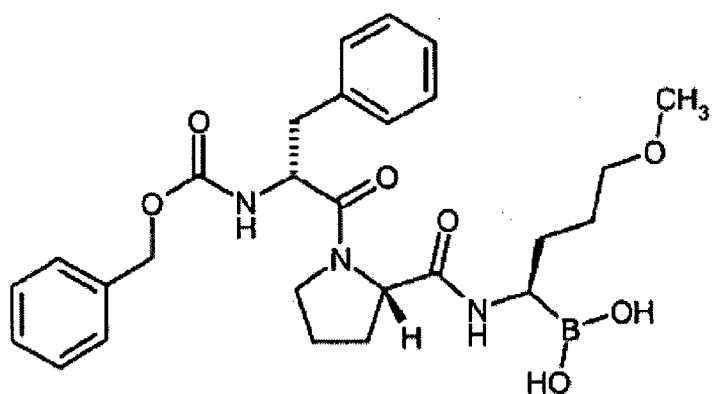


5

- 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]

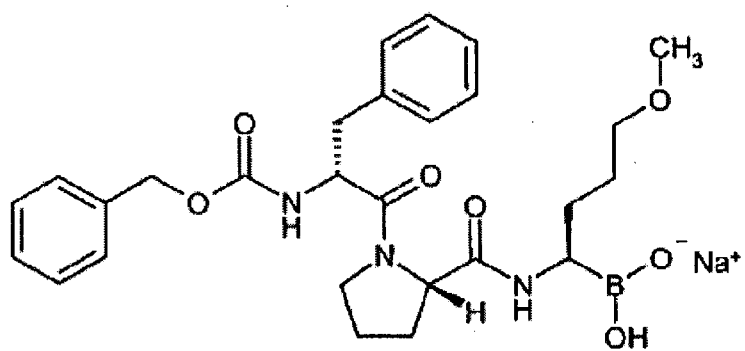


- **TNG-167** [S. Combe y col. Blood 2005, 106, abstract 1863 (ASH 2005)]
- **N-[(Benciloxi)carbonil]-L-fenilalanil-N-[(1S)-1-(dihidroxiBORIL)-4-metoxibutil]-D-prolinamida** [documento WO 2005/084685]

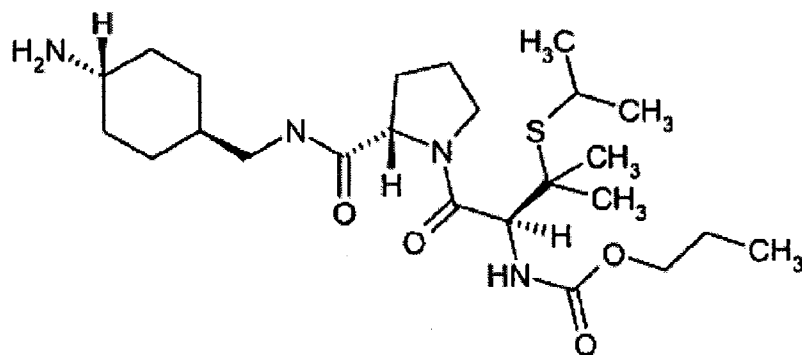


5

- **TGN-255** (flovagatran)



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



- **MCC-977** [Mitsubishi Pharma website pipeline **2006**, 25 de Julio de 2006]
- **MPC-0920** [Press Release: "Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920", Myriad Genetics Inc, 02 de Mayo de 2006].

Activadores de plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) son, por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido (t-PA), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa.

- 10 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
- 15 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

20 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,

5 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

10 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

15 01/19780, WO 01/19778, WO 07/045366, WO 07/045367, WO 07/045369, WO 07/045370, WO 07/045433).

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

20 su uso para los fines previamente citados.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos de combinación adicionales de los citados previamente, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades citadas previamente.

25 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.

- 5 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
10 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
15 cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, 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,
20 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, líofilizados o polvos estériles.

- 25 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 temporal o intervalo en 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:

CCT	cromatografía en capa fina
20 CL-EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía líquida
DCI	ionización química directa (en EM)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	día(s)
25 d.t.	del valor teórico (en rendimiento)

	EDC	N'-(3-dimetilaminopropil)-N-(etilcarbodiimida x HCl
	ee	exceso enantiomérico
	EM	espectroscopia de masas
	eq.	equivalente(s)
5	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, a alta presión
10	min	minuto(s)
	RMN	resonancia magnética nuclear
	RP	fase inversa (en HPLC)
	RT	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
15	THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL-EM y HPLC

Procedimiento 1: 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: 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: Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP

- 5 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.

- 10 Procedimiento 4: Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 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
15 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50° C; detección UV: 210 nm.

- Procedimiento 5: Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 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
20 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: 208-400 nm.

- Procedimiento 6: Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ , 50 mm x 2,1 mm; eluyente A:
25 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 7: Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil

- 5 100 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 → 15 min 90% de B → 15,2 min 2% de B → 16 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30° C; detección UV: 210 nm.

- 10 Procedimiento 8: Instrumento EM: Waters ZQ; tipo de equipo HPLC: Waters Alliance 2795; 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: 210 nm.

Procedimiento 9: 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).

- 20 Procedimiento 10: 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).

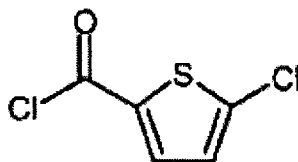
- Procedimiento 11: Columna GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 10 µM, 250 mm x 30 mm; flujo: 50 ml/min; eluyente y programa de gradientes: acetonitrilo / ácido

fórmico acuoso al 0,1% 10:90 (de 0 a 3 min), acetonitrilo / ácido fórmico acuoso al 0,1% 10:90 → 95:5 (de 3 a 27 min), acetonitrilo / ácido fórmico acuoso al 0,1% 95:5 (27 a 34 min), acetonitrilo / ácido fórmico acuoso al 0,1% 10:90 (34 a 38 min); temperatura: 22° C; detección UV: 254 nm.

5 **Compuestos de partida**

Ejemplo 1A

Cloruro del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico



Se adiciona a una suspensión de 51,2 g (0,315 mmol) de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico en 307 ml de diclorometano 137 ml (1,57 mol) de dicloruro de ácido oxálico. Después de añadir 2 gotas de DMF se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se separan el disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso en el evaporador rotativo. Se destila el residuo a vacío. El producto hierve a 74-78° C y a una presión de 0,04 a 0,05 kPa. Se obtienen 50,5 g (87% del valor teórico) de un aceite, que se vuelve sólido con almacenamiento en refrigerador.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7,79 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

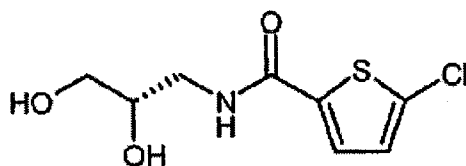
CG/EM (procedimiento 9): R_t = 5,18 min

EM (EI+, m/z): 180/182/184 (2 ³⁵Cl/³⁷Cl) M⁺.

20 **Ejemplo 2A**

((S)-2,3-dihidroxi-propil)amida del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico

(tomado de: C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, documento DE-10300111-A1 (2004))

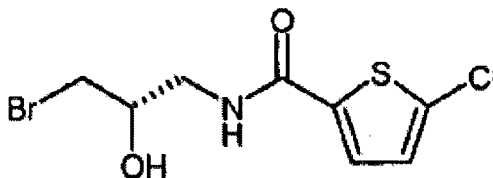


Se disponen 461 g (4,35 mol) de hidrogenocarbonato de sodio y 350 g (3,85 mol) de clorhidrato de (2S)-3-amino-propan-1,2-diol a 13-15° C en 2,1 l de agua y se adicionan 950 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Se añaden gota a gota a esta mezcla con enfriamiento a 15-18° C 535 g (2,95 mol) de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo (compuesto del ejemplo 1A) en 180 ml de tolueno durante un periodo de tiempo de dos horas. Para finalizar se separan las fases y se adiciona a la fase orgánica en varias etapas un total de 1,5 l de tolueno. El producto precipitado se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y se seca. Se obtienen 593,8 g (92% del valor teórico).

Ejemplo 3A

((S)-3-bromo-2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico

(tomado de: C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, documento DE-10300111-A1 (2004))



15

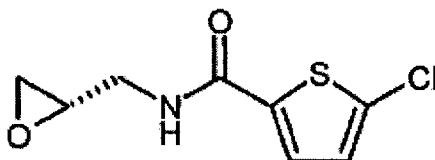
Se añade a una suspensión de 100 g (0,423 mol) del compuesto del ejemplo 2A en 250 ml de ácido acético a 21-26° C durante un periodo de tiempo de 30 minutos, 301,7 ml de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético. A continuación se añaden 40 ml de anhídrido de ácido acético y se agita el preparado de reacción durante tres horas a 60-65° C. Se añaden a 20-25° C durante un periodo de tiempo de 30 minutos 960 ml de metanol. Se

20

- agita la mezcla de reacción durante 2,5 horas a reflujo y luego durante la noche a 20-25° C. Para finalizar se separan por destilación los disolventes a vacío a aproximadamente 0,95 kPa. A la suspensión que queda se adiciona 50 ml de n-butanol y 350 ml de agua. Se filtra con succión el producto precipitado, se
- 5 lava con agua y se seca. Se obtiene 89,8 g (71% del valor teórico) de producto.

Ejemplo 4A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2S)-oxiran-2-ilmetil]tiofen-2-carboxílico



- Se adiciona a una solución de 50 g (0,167 mol) del compuesto del
- 10 ejemplo 3A en 500 ml de THF anhidro 155 g (1,12 mol) de carbonato de potasio en polvo y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación se filtran con succión las sales inorgánicas a través de una capa de tierra de diatomeas, se lava dos veces con 100 ml de THF cada vez y se concentra el filtrado en el evaporador rotativo a temperatura ambiente. Se
- 15 obtienen 36 g (81% del valor teórico) del producto.

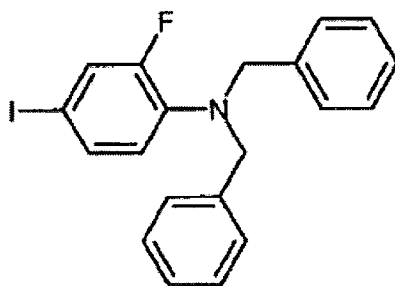
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,81 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,75-2,72 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 3,52 min.

- 20 EM (DCI, NH₃, m/z): (³⁵Cl/³⁷Cl) 218/220 (M+H)⁺, 235/237 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 5A

N,N-Dibencil-2-fluoro-4-yodoanilina



- Se calientan 24,37 g (0,103 mol) de 2-fluoro-4-yodoanilina, 31,8 ml (0,267 mol) de bromuro de bencilo, 23,98 g (0,226 mol) de carbonato de sodio y 1,9 g (5,14 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio en una mezcla de 100 ml de agua y 200 ml de diclorometano durante seis días a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se separan las fases una de otra. Se lava la fase orgánica con agua y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo obtenido mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano como eluyente. Se obtienen 35 g (82% del valor teórico) del compuesto del título.

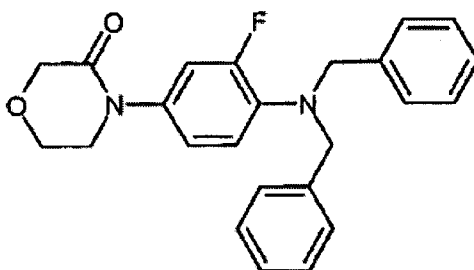
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,48 (1H, dd), 7,32-7,21 (m, 11H), 6,69 (dd, 1H), 4,33 (s, 4H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,87$ min.

- 15 EM (DCI, NH_3 , m/z): 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 6A

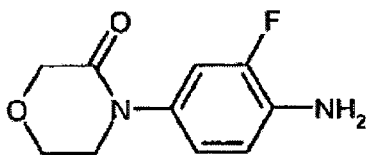
4-[4-(Dibencilamino)-3-fluorofenil]morfolin-3-ona



- Se disuelven 1,5 g (3,59 mmol) del compuesto del ejemplo 5A en 20 ml de dioxano anhidro y se adicionan sucesivamente 0,45 g (4,49 mmol) de morfolina, 137 mg (0,719 mmol) de yoduro de cobre (I), 1,53 g (7,19 mmol) de fosfato de potasio y 153 μ l (1,44 mmol) de N,N'-dimetiletilendiamina. Se inertiza el equipo de reflujo mediante aplicación repetida de un ligero vacío y ventilación con argón. Se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas a reflujo. Después de este tiempo se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se adiciona agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, a continuación se filtra y se libera el filtrado a vacío del disolvente. Se purifica el residuo mediante filtración con succión sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente. Se obtienen 1,38 g (98% del valor teórico) del compuesto del título.
- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,32-7,28 (m, 9H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 4,33 (s, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,55 (dd, 2H).
- HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,78 min.
- EM (DCI, NH_3 , m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 7A

- 4-(4-Amino-3-fluorofenil)morfolin-3-ona



Procedimiento 1:

Se disuelven 700 mg (1,79 mmol) del compuesto del ejemplo 6A en 70 ml de etanol y se adicionan 95 mg de paladio sobre carbón activo (10%). Se hidrogena a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 100 kPa durante una hora. Luego se separa por filtración del catalizador a través de poca tierra de diatomeas y se concentra el filtrado en el evaporador rotativo. Se obtienen 378 mg (95% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,04 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,17 (s, ancho, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,62 (dd, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 0,93$ min.

EM (DCI, NH_3 , m/z): 211 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 228 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Procedimiento 2:

Se agita una suspensión de 29,6 g (125 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina, 15,8 g (156 mmol, 1,25 eq.) de morfolin-3-ona (J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1566-1583), 9,5 g (50 mmol, 0,4 equivalentes) de yoduro de cobre (I), 53,1 g (250 mmol, 2 eq.) de fosfato de potasio y 8,0 ml (75 mmol, 0,6 eq.) de N,N'-dimetiletilendiamina en 300 ml de dioxano en argon durante la noche a reflujo. Se filtra la mezcla de reacción después de enfriar hasta temperatura ambiente en una capa de tierra de diatomeas y se lava el residuo con dioxano. Se concentran los filtrados reunidos a vacío. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, diclorometano/metanol 100:1 $\rightarrow$ 100:3). Se obtienen 24 g (74% del valor

teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 0,87$ min;

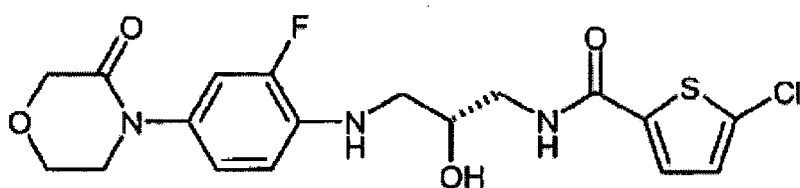
EM (ESI pos): $m/z = 211 [M+H]^+$;

RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,05$ (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H),

5 5,14 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,63 (dd, 2H).

Ejemplo 8A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino}-2-hidroxi-
hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico



10 Se adiciona a una solución de 376 mg (1,79 mmol) del producto del ejemplo 7A y 429 mg (1,97 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 10 ml de acetonitrilo, 600 mg (2,69 mmol) de perclorato de magnesio y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Se adiciona agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y solución de
15 cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtienen 503 mg (64% del valor teórico) del compuesto del título.

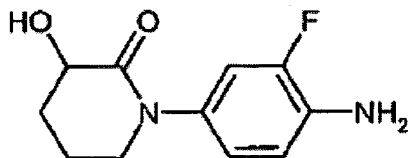
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,61 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H),
20 7,11 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,33 (t, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,63 (dd, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,75$ min.

EM (DCI, NH_3 , m/z) 428/430 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 445/447 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 9A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-hidoxipiperidin-2-ona racémica



5

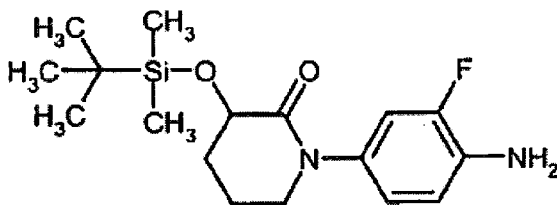
Se obtiene de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 823 mg (3,47 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina y 500 mg (4,34 mmol) de 3-hidroxipiperidina racémica (número CAS 116908-80-6), 703 mg (90% del valor teórico) del compuesto del título.

- 10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 6,93 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,11 (s, ancho, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 0,82$ min

Ejemplo 10A

- 15 1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]piperidin-2-ona racémica



- 20 Se adiciona a una solución de 673 mg (3,00 mmol) del compuesto del ejemplo 9A en 10 ml de DMF anhidra, 543 mg (3,60 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo y 306 mg (4,50 mmol) de imidazol y se agita a temperatura ambiente. Después de dos horas se separa la DMF en el evaporador rotativo

en gran parte, se recoge el residuo en diclorometano y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y evaporar en evaporador rotativo se obtienen 963 mg (95% del valor teórico) del compuesto del título.

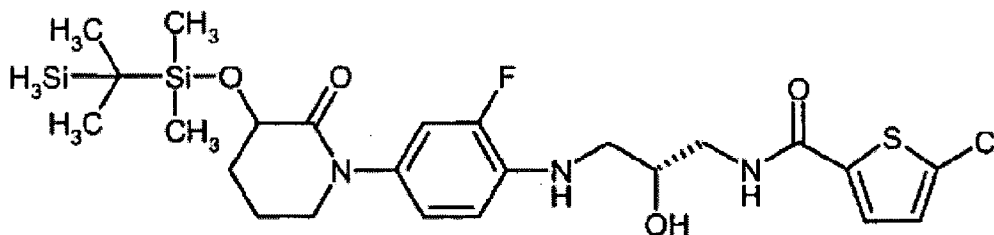
- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6,91 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,10 (s, ancho, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 2,71$ min

- 10 EM (ES+, m/z): 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 11A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[4-(3-dimetil(1-metil-1-sililetil)silil]oxi)-2-oxopiperidin-1-il]-2-fluorofenil]amino}-2-hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



15

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 960 mg (2,84 mmol) del producto del ejemplo 10A y 679 mg (3,12 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 902 mg (57% del valor teórico) del compuesto del título.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,61 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,27 (t, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H),

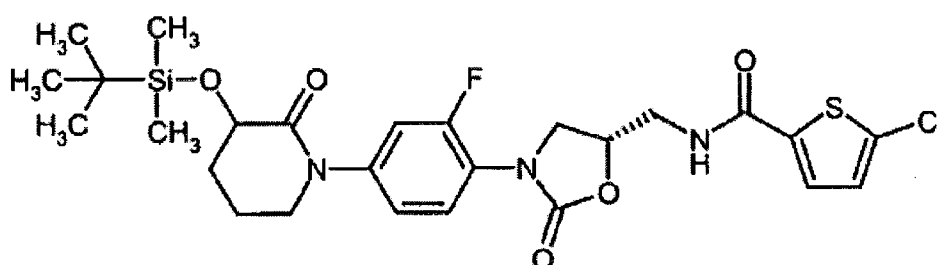
solapado parcialmente por la señal del agua), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,18$ min

- 5 EM (ES⁺, m/z): 556/558 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

Ejemplo 12A

Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-oxopiperidin-1-il)-2-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



10

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de 879 mg (1,58 mmol) del compuesto del ejemplo 11A y 512 mg (3,16 mmol) de carbonildiimidazol, 675 mg (73% del valor teórico) del compuesto del título.

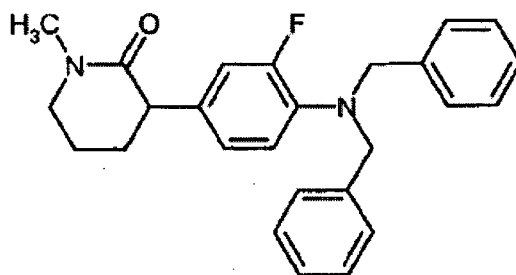
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,80 (dd, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 2,01-1,79 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 2,84$ min

- 20 EM (DCI, NH₃, m/z): 599/601 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 13A

3-[4-(Dibencilamino)-3-fluorofenil]-1-metilpiperidin-2-ona racémica



Se adiciona a una solución de 895 mg (7,91 mmol) de N-metilpiperidin-2-ona en 16 ml de THF anhidro a 0° C lentamente 5,14 ml (7,19 mmol) de una
5 solución 1,4 molar de sec-butilitio en ciclohexano. Después de completar la adición se deja agitar 30 minutos a 0° C. Luego se añaden lentamente 15,8 ml de una solución 0,5 molar de dicloruro de cinc en THF. Después de otros 30 minutos a 0° C se transfiere esta solución del enolato de cinc con ayuda de una jeringa a otro matraz, en el que se encuentra una solución de 1,50 g (3,60
10 mmol), 103 mg (0,180 mmol) de bis(dibencilidenacetona)paladio (0) y 106 mg (0,270 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo en 8 ml de THF anhidro. Se calienta la mezcla de reacción durante 19 horas a reflujo. A continuación se separa el THF en el evaporador rotativo, se recoge el residuo con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y solución de cloruro de
15 sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y evaporar en evaporador rotativo se obtiene el producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 como eluyente. Se obtiene 1,12 g (78% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,32-7,28 (m, 8H), 7,24-7,19 (m, 2H),
20 7,93 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,46 (dd, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H, parcialmente solapada por la señal del agua),

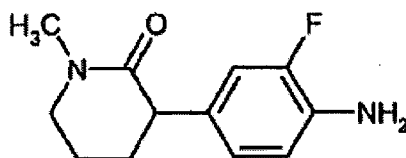
2,83 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,88$ min

EM (ES+, m/z): 403 (M+N)⁺.

Ejemplo 14A

- 5 3-(4-Amino-3-fluorofenil)-1-metilpiperidin-2-ona racémica



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7A partiendo de 1,097 g (2,72 mmol) del compuesto del ejemplo 13A, 605 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título.

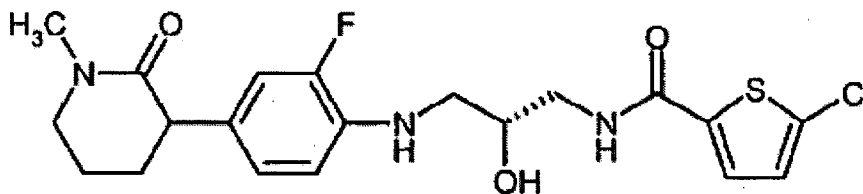
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,77 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,93 (s, ancho, 2H), 3,41-3,25 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,83-1,69 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,68$ min

EM (ES+, m/z): 223 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 15A**

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)fenil]amino]-2-hidroxiopropil]-tiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

- 20 8A partiendo de 600 mg (2,70 mmol) del producto del ejemplo 14A y 646 mg

(2,97 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 758 mg (64% del valor teórico) del compuesto del título.

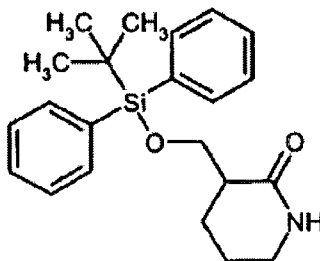
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,60 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 3,33-3,23 (m, 2H, parcialmente solapada con la
5 señal del agua), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 3,82 min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 440/442 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457/459 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 **Ejemplo 16A**

3-([terc-Butil(difenil)silil]oxi)metil)piperidin-2-ona racémica



Se adiciona a una solución de 5,0 g (38,7 mmol) de 3-hidroxi metilpiperidin-2-ona racémica (nº CAS 25219-43-6) en 40 ml de DMF
15 sucesivamente 3,16 g (46,5 mmol) de imidazol y gota a gota 11 ml (42,6 mmol) de cloruro de terc-butil(difenil)sililo. Después de tres horas de agitación a temperatura ambiente se adiciona aproximadamente 400 ml de agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos reunidos sucesivamente con solución de cloruro de amonio saturada, agua y
20 solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro se filtra y se libera el filtrado a vacío del disolvente. Se

purifica el residuo obtenido mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 1:1 como eluyente. Se obtienen 9,43 g (66% del valor teórico) del compuesto del título.

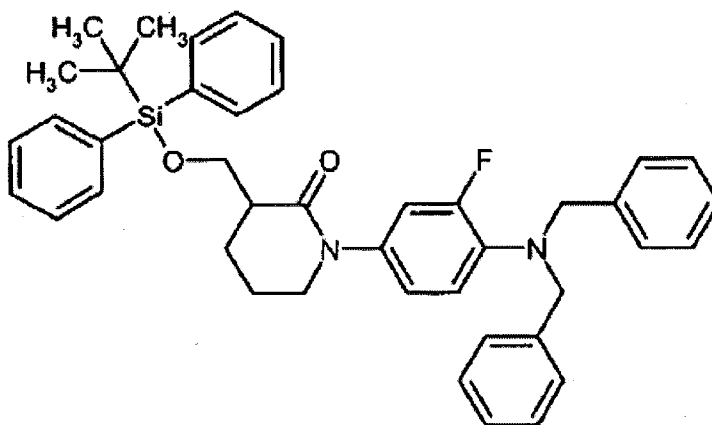
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,69-7,65 (m, 4H), 7,42-7,34 (m, 6H), 5,82 (s, ancho, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,04 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 3): $R_t = 2,79$ min

EM (ESIpos, m/z): 368 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 17A

- 10 3-({[terc-Butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-[4-(dibencilamino)-3-fluorofenil]piperidin-2-ona racémica



- Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 1,0 g (2,40 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 1,1 g (3,0 mmol) del compuesto del ejemplo 16A, 1,31 g (83% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 7,62-7,60 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 6H), 7,32-7,28 (m, 8H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,83 (dd,

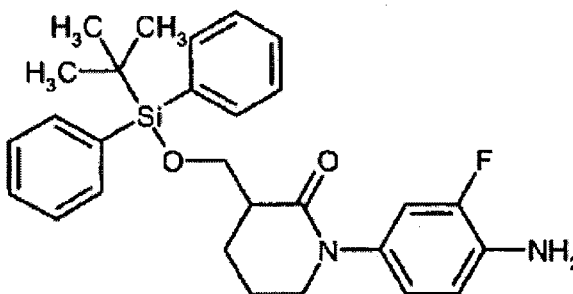
1H), 4,31 (s, 4H), 4,03 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,07-1,92 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 6,88$ min

EM (ES+, m/z): 657 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 18A**

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)piperidin-2-ona
racémica



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

10 7A partiendo de 1,256 g (1,91 mmol) del compuesto del ejemplo 17A, 869 mg (95% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,65-7,63 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 6H), 6,87 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,09 (s, ancho, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 2,58-2,52 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 3H), 1,90-
15 1,80 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

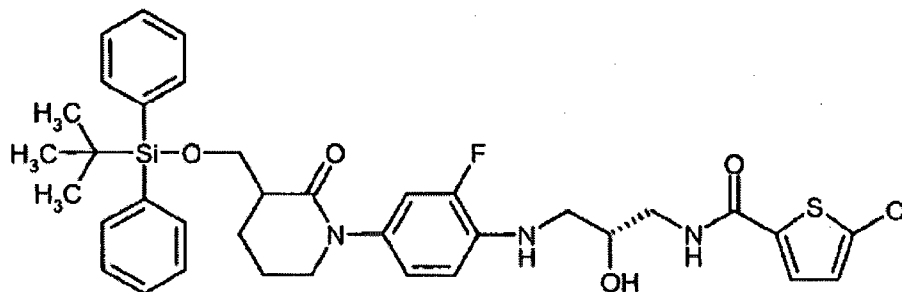
CL/EM (procedimiento 7): $R_t = 5,37$ min

EM (DCI, NH₃, m/z): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 19A

Amida del ácido N-[(2R)-3-([4-[3-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxopiperidin-
20 1-il]-2-fluorofenil]-amino)-2-hidroxipropil]-5-clorotiofen-2-carboxílico (mezcla de

diastereómeros)



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 854 mg (1,79 mmol) del producto del ejemplo 18A y 429 mg (1,97 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 785 mg (63% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción fue de 2 días.

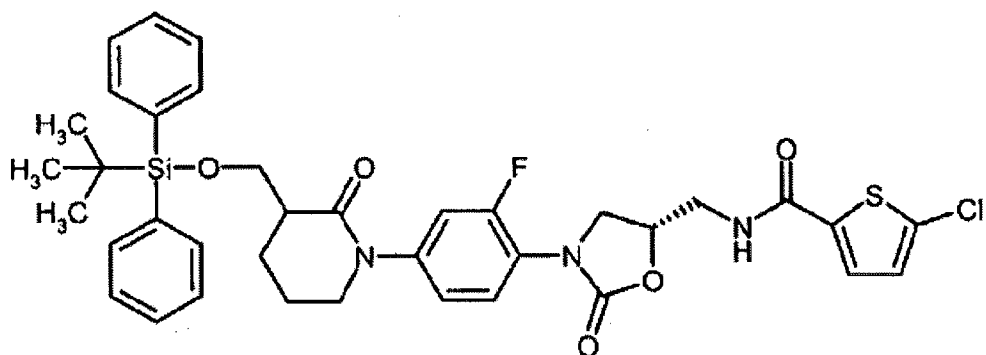
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,62 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 6H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,38-3,23 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 5,76$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 694/696 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 **Ejemplo 20A**

Amida del ácido N-{[(5S)-3-{4-[3-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-oxopiperidin-1-il]-2-fluorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de 763 mg (1,10 mmol) del producto del ejemplo 19A y 356 mg (2,20 mmol) de carbonildiimidazol, 577 mg (73% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción fue de 56 horas.

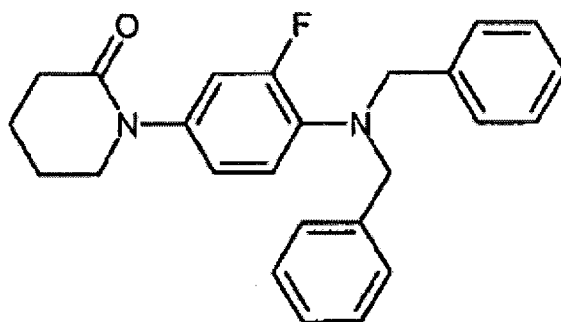
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 7H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,78$ min

EM (ES+, m/z): 720/722 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) (M+H) $^+$.

Ejemplo 21A

1-[4-(Dibencilamino)-3-fluorofenil]piperidin-2-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

6A partiendo de 1,50 g (3,59 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 445 mg (4,49 mmol) de δ -valerolactama, 1,33 g (95% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción fue de 24 horas.

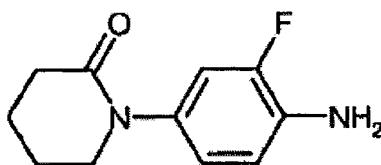
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,32-7,28 (m, 8H), 7,25-7,20 (m, 2H),
5 7,11 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,30 (s, 4H), 3,52 (dd, 2H), 2,33 (dd, 2H), 1,83-1,75 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,92 min

EM (ES+, m/z): 389 (M+H) $^+$.

Ejemplo 22A

10 1-(4-Amino-3-fluorofenil)piperidin-2-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7A partiendo de 1,293 g (3,33 mmol) del compuesto del ejemplo 21A, 692 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título.

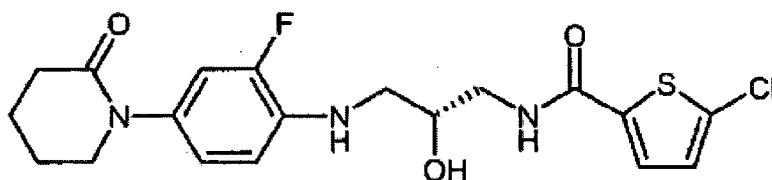
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6,91 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,09 (s, ancho, 2H), 3,49 (dd, 2H), 2,32 (dd, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 2,66 min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 209 (M+H) $^+$; 226 (M+ NH_4) $^+$.

Ejemplo 23A

20 Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]amino]-2-hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 682 mg (3,27 mmol) del producto del ejemplo 22A y 784 mg (3,60 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 1,22 g (87% del valor teórico) del compuesto del título.

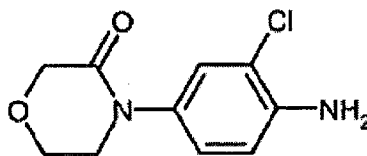
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,60 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,23 (t, 1H), 5,14 (d, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,50 (dd, 2H), 3,38-3,23 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,32 (dd, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,90$ min

EM (ES+, m/z): 426/428 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24A

4-(4-Amino-3-clorofenil)morfolin-3-ona



15

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 500 mg (31,97 mmol) de 2-cloro-4-yodoanilina y 249 mg (2,46 mmol) de morfolinona, 410 mg (92% del valor teórico) del compuesto del título

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,22 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,41 (s, ancho, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,61 (dd, 2H).

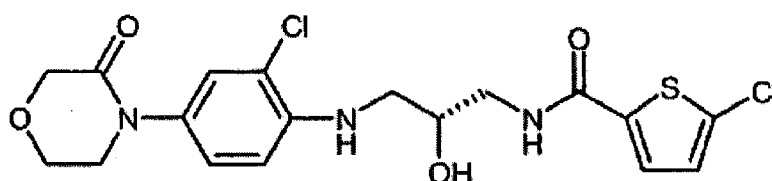
20

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,48$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 227/229 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 244/246 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 25A

- Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[2-cloro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]-2-hidroxi
- 5 hidroxi



- Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 400 mg (1,77 mmol) del producto del ejemplo 24A y 422 mg (1,94 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 424 mg (54% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

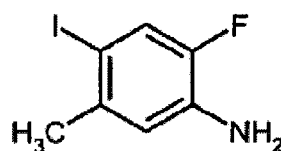
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 8,67 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,63 (dd, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H).

- HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,84$ min

EM (ES+, m/z): 444/446/448 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 26A

2-Fluoro-4-yodo-5-metilanilina



- Se somete a vacío una suspensión de 1,0 g (7,99 mmol) de 2-fluoro-3-

metilanilina y 1,34 g (15,98 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en una mezcla de 5 ml de diclorometano y metanol a una temperatura de 0° C tres veces respectivamente hasta el comienzo de la ebullición del disolvente y se ventila con argon. Luego se adiciona gota a gota (durante un periodo de tiempo

5 de aproximadamente 5 minutos) una solución de 3,12 g (7,99 mmol) de dicloroyodato de benciltrietilamonio (+I) (J.M. Tour y col., *Org. Lett* 3(7), 991-992 (2001) en 5 ml de diclorometano. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se desprenden gases de forma moderada. Luego se añaden 20 ml de agua y se separa la fase orgánica,

10 se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora en rotavapor. El producto bruto se purifica mediante filtración con succión sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente. Se obtienen 1,75 (84% del valor teórico) de un líquido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,34 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,23 (s, ancho, 2H), 2,19 (s, 3H).

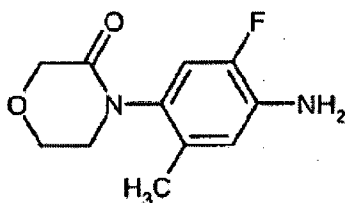
15

CL/EM (procedimiento 4): R_t = 2,27 min

EM (ES+, m/z): 252 (M+H)⁺.

Ejemplo 27A

4-(4-Amino-5-fluoro-2-metilfenil)morfolin-3-ona



20

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 250 mg (0,996 mmol) del compuesto del ejemplo 26A y 242

mg (2,39 mmol) de morfolina, 163 mg (68% del valor teórico) del compuesto del título.

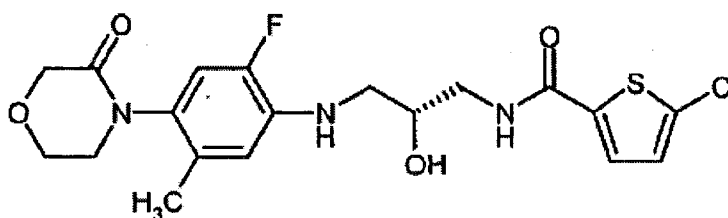
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6,91 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,12 (s, ancho, 2H), 4,17 (2H), 3,92 (2H), señal del agua ancha, 1,97 (s, 3H).

5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 1,40$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 28A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[2-fluoro-5-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino}-2-hidroxi-2-propil]tiofen-2-carboxílico



10

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 161 mg (0,718 mmol) del producto del ejemplo 27A y 259 mg (1,15 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 212 mg (65% del valor teórico) del compuesto del título y simultáneamente se recuperan 27 mg (17% del valor

15 teórico) del compuesto del ejemplo 27A. El tiempo de reacción fue de 40 horas.

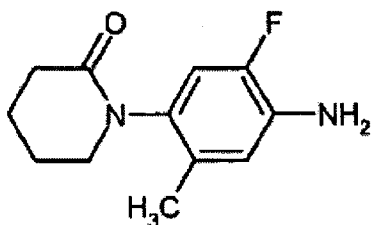
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,63 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,16-4,16 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,43-3,25 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,26-3,16 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 1H), 1,98 (s, 3H).

20 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,73$ min

EM (ES $^+$, m/z): 442/444 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 29A

1-(4-Amino-5-fluoro-2-metilfenil)piperidin-2-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 250 mg (0,996 mmol) del compuesto del ejemplo 26A y 237 mg (2,39 mmol) de δ -valerolactama, 195 mg (63% del valor teórico) del compuesto del título, que a pesar de la purificación mediante HPLC preparativa con valerolactama sólo presenta un contenido del 27% en moles.

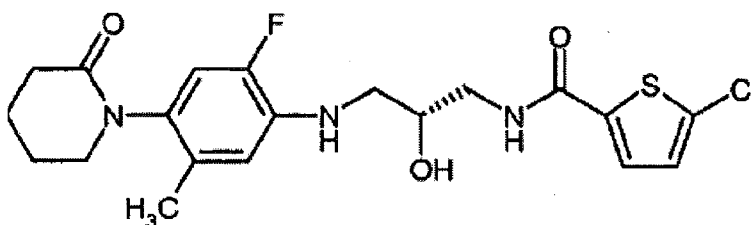
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6,80 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,03 (s, ancho, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,74$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 240 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 30A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-{[2-fluoro-5-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]amino}-2-hidroxiopropil]tiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 192 mg (0,622 mmol, 72% de pureza) del producto del ejemplo

29A y 207 mg (0,95 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 191 mg (70% del valor teórico) del compuesto del título.

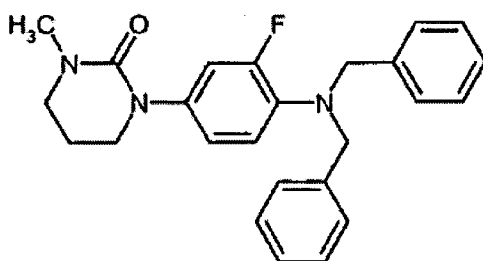
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,64 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,22-5,19 (m, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), señal del agua ancha, 3,08-2,99 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,89$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 440/442 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457/459 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 31A

1-[4-(Dibencilamino)-3-fluorofenil]-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



10

Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A partiendo de 1,5 g (3,59 mmol) del compuesto del ejemplo 5A y 0,77 g (6,74 mmol) de 1-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (nº CAS 10166-54-8) 1,28 g (88% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40

15 horas.

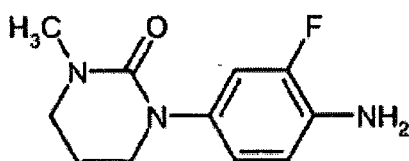
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,32-7,27 (m, 8H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,08 8dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,54 (dd, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,72$ min

20 EM (ES+, m/z): 404 ($\text{M}+\text{N}$) $^+$.

Ejemplo 32A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-metiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7A partiendo de 1,22 g (3,03 mmol) del compuesto del ejemplo 31A, 657 mg (97% del valor teórico) del compuesto del título.

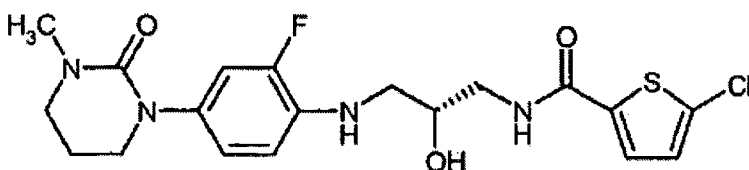
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6,88 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 4,97 (s, ancho, 2H), 3,51 (dd, 2H), 3,29 (dd, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,80 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,67$ min

10 EM (ES+, m/z): 224 (M+H) $^+$.

Ejemplo 33A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-{[2-fluoro-4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil]amino}-2-hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico



15 Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 649 mg (2,91 mmol) del producto del ejemplo 32A y 696 mg (3,198 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 1,15 g (90% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 6 horas. Una parte del producto (895 mg tras filtración, lavado y secado) precipita ya durante la
20 reacción como sólido; la cantidad residual se aísla mediante HPLC preparativa

(procedimiento 11).

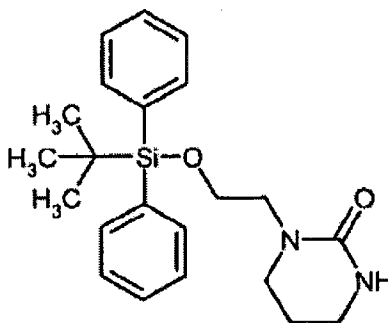
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,62 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,11 (t, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,53 (dd, 2H), 3,37-3,23 (m, 4H, parcialmente solapada con la señal
5 del agua), 3,19-3,13 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,79$ min

EM (ES+, m/z): 441/443 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 34A

10 1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)tetrahidropirimidin-2-(1H)-ona



Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 16A, 40,0 g (0,277 mol) de 1-(2-hidroxietil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (nº CAS 53386-63-3) y 92 ml (0,361 mol) de cloruro de terc-butildifenilsililo dando 80,11 g (75% del valor teórico) del compuesto del título. La purificación
15 del producto se realiza mediante recristalización en acetonitrilo.

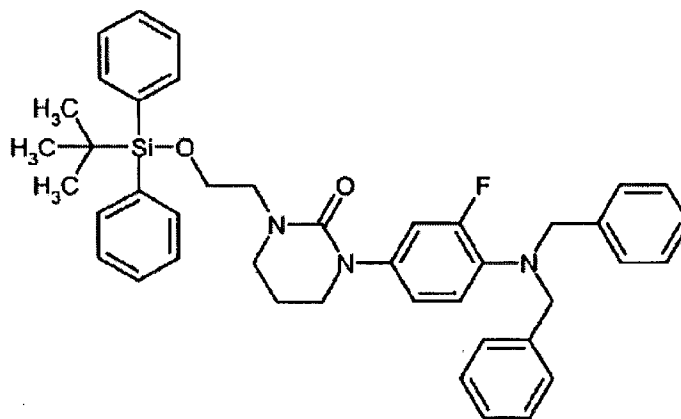
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,63-7,60 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 6H), 6,17 (s, ancho, 1H), 3,69 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H).

20 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 5,20$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 383 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 35A

1-(2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil)-3-[4-(dibencilamino)-3-fluorofenil]tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



5

Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A, 1,72 g (4,49 mol) del compuestos del ejemplo 34A y 1,5 g (3,59 mmol) del compuesto del ejemplo 5A dando 1,35 g (56% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 3 días y el producto bruto se purifica mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,63-7,61 (m, 4H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,33-7,28 (m, 8H, 7,24-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,75 (dd, 2H), 3,54 (dd, 2H), 3,44-3,40 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 2H), 0,99 (s, 2H).

15

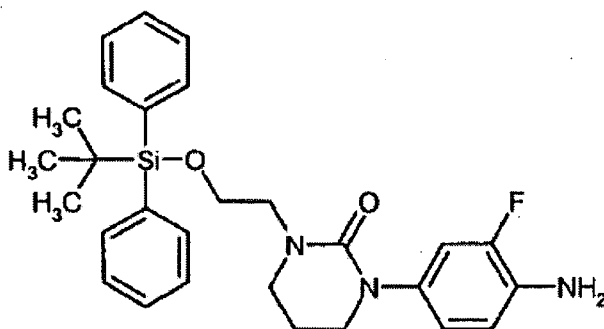
HPLC (procedimiento 2): R_t = 6,87 min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 672 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 689 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

Ejemplo 36A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-(2-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]etil)tetrahidropirimidin-

2(1H)-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 7A partiendo de 1,30 g (1,93 mmol) del compuesto del ejemplo 35A, 915 mg (96% del valor teórico) del compuesto del título.

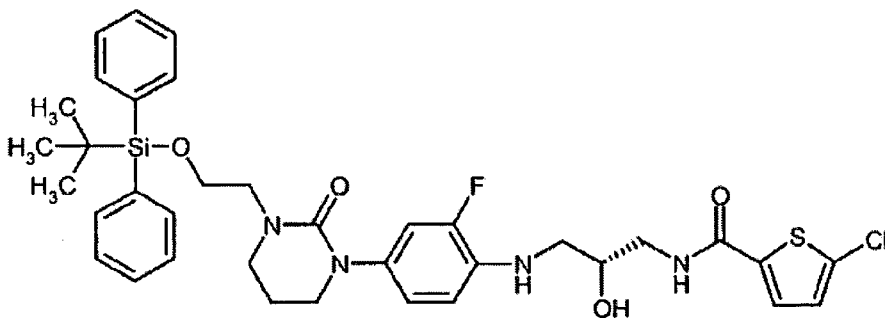
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,64-7,62 (m, 4H), 7,49-7,41 (m, 6H), 6,88 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,97 (s, ancho, 2H), 3,75 (dd, 2H), 3,51 (dd, 2H), 3,43-3,40 (m, 4H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,03$ min

10 EM (ES $^+$, m/z): 492 (M+H) $^+$.

Ejemplo 37A

Amida del ácido N-[(2R)-3-({4-[3-(2-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}etil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il]-2-fluorofenil}amino)-2-hidroxipropil]-5-clorotiofen-2-carboxílico



15

compuesto del título.

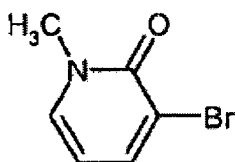
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64-7,62 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 6H), 7,38 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 4H), 3,48-3,43 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 5,67$ min

EM (ES+, m/z): 735/737 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 39A

3-Bromo-1-metilpirid-2(1H)-ona



10

Se agita una mezcla de 5,0 g (28,7 mmol) de 3-bromo-2-hidroxipiridina, 17,9 ml (0,287 mol) de yodometano, 1,06 g (2,87 mmol) de yoduro de tetra-*n*-butilamonio y 19,9 g (0,144 mol) de carbonato de potasio en 60 ml de tolueno durante 15 horas a 40° C. A continuación se adiciona a la mezcla de reacción 250 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y separar el disolvente en el evaporador rotativo se aísla el producto mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 1:1 $\rightarrow$ 1:3 como eluyente. Se obtienen 4,97 g (92% del valor teórico) del compuesto del título.

20

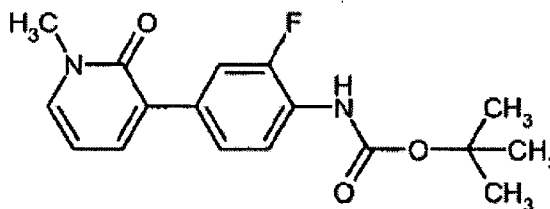
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7,73 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H).

CG/EM (procedimiento 10): $R_t = 5,62$ min

EM (ES+, m/z): 187/189 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) (M) $^{+}$.

Ejemplo 40A

N-[2-Fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]carbamato de O-[terc-butilo]



5

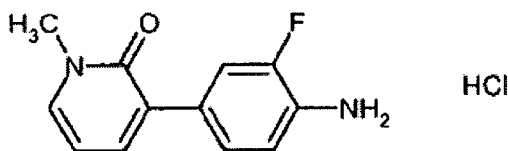
Se calienta una mezcla de 700 mg (3,72 mmol) del compuesto del ejemplo 39A, 1044 mg (4,09 mmol) de ácido {4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}borónico, 4,6 ml (9,31 mmol) de solución de carbonato de sodio acuosa 2 molar y 215 mg (0,186 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en 15 ml de 1,2-dimetoxietano durante 15 horas a reflujo. A continuación se adiciona a la mezcla de reacción agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y separar el disolvente en el evaporador rotativo se aísla el producto mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 como eluyente. Se obtienen 933 mg (79% del valor teórico) del compuesto del título.

15

EM (DCI, NH_3 , m/z): 319 (M+H) $^{+}$, 336 (M+ NH_4) $^{+}$.

Ejemplo 41A

Clorhidrato de 3-(4-amino-3-fluorofenil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona



20

Se suspenden 900 mg (2,83 mmol) del compuesto del ejemplo 40A en 75 ml de una solución 4 molar de ácido clorhídrico en dioxano. Con el tiempo se disuelve completamente el compuesto de partida. Después de tres horas se separan todos los componentes volátiles en el evaporador rotativo. Se suspende el residuo obtenido en poco diclorometano, se agita durante 30 minutos y a continuación se separa por filtración y se seca. Se obtienen 521 mg (72% del valor teórico) del compuesto del título.

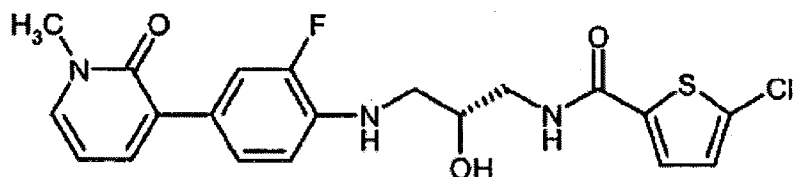
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,71 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,49 (s, 3H).

10 CL/EM (procedimiento 5): $R_t = 1,33$ min

EM (ES+, m/z): 219 (M+H) $^+$.

Ejemplo 42A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-[[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]amino]-2-hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico



15

En primer lugar se transforman 400 mg (1,57 mmol) del clorhidrato del ejemplo 41A en la base libre, disolviendo el clorhidrato en 200 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y a continuación se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto orgánico en sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se libera del disolvente en el evaporador rotativo. La anilina así obtenida se hace reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A con 376 mg (1,73 mmol) del compuesto del ejemplo 4A dando 381 mg (56% del valor teórico) del compuesto del título.

20

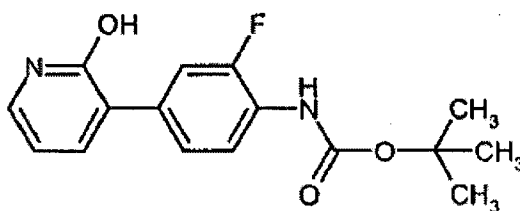
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,64 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,41 (t, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,40-3,24 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,85$ min

EM (ES+, m/z): 436/438 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43A

N-[2-fluoro-4-(2-hidroxipiridin-3-il)fenil]carbamato de O-[terc-butilo]



10

Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 40A 618 mg (3,55 mmol) de 3-bromo-2-hidroxipiridina y 996 mg (3,91 mmol) de ácido {4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorofenil}borónico dando 179 mg (17% del valor teórico) del compuesto del título. Se precipita el producto mediante adición de agua y algo de acetato de etilo a la mezcla de reacción, se filtra, se lava y se seca.

15

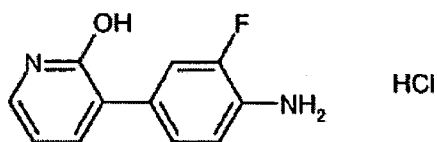
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,83 (s, ancho, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 1,47 (s, 9H).

20 CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 4,06$ min

EM (ES+, m/z): 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 44A

Clorhidrato de 3-(4-amino-3-fluorofenil)piridin-2-ol



Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 41A 420 mg (1,38 mmol) del compuesto del ejemplo 43A dando 255 (82% del valor teórico) del compuesto del título.

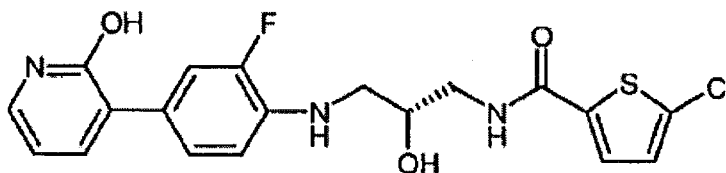
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,78 (ancho, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H).

CL/EM (procedimiento 6): $R_t = 2,34$ min

EM (ES+, m/z): 205 ($M+H$) $^+$.

10 **Ejemplo 45A**

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-{[2-fluoro-4-(2-hidroxipiridin-3-il)fenil]amino}-2-hidroxipropil]tiofen-2-carboxílico



En primer lugar se transforman 109 mg (0,453 mmol) del clorhidrato del ejemplo 44A como se describe en el ejemplo 42A en la base libre. A continuación se hace reaccionar la anilina así obtenida de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A con 109 mg (0,948 mmol) del compuesto del ejemplo 4A dando 110 mg (57% del valor teórico) del compuesto del título.

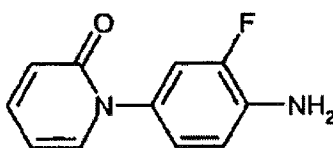
20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,66 (s, ancho, 1H), 8,61 (t, 1H), 7,67

(d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,38 (t, 1H), 5,16 (d, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 2H, parcialmente solapada con la señal del agua), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H).

- 5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,77$ min
EM (ES+, m/z): 422/424 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 46A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona



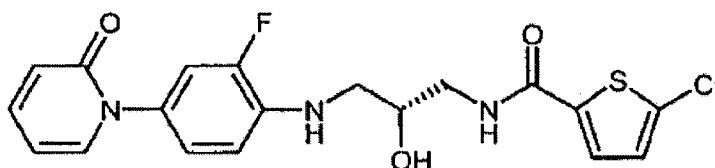
- 10 Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 6A 1000,0 mg (4,22 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina y 502 mg (5,27 mmol) de 2-hidroxipiridina dando 817 mg (95% del valor teórico) del compuesto del título. Se purifica el producto bruto mediante filtración con succión en gel de sílice con diclorometano/metanol 10:1.
- 15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,57 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,40 (s, ancho, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,47$ min

EM (ES+, m/z): 205 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 47A

Amida del ácido 5-cloro-N-[(2R)-3-{[2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]amino}-2-hidroxiopropil]tiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A
partiendo de 800 mg (3,92 mmol) del producto del ejemplo 46A y 938 mg (4,31
mmol) del compuesto del ejemplo 4A 770 mg (47% del valor teórico) del
5 compuesto del título.

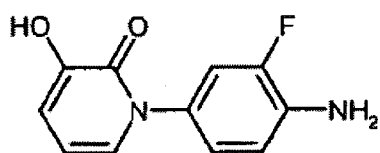
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,62 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H),
7,47 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,43 (d,
1H), 6,26 (dd, 1H), 5,55 (t, 1H), 5,17 (d, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,40-3,33 (m,
1H), 3,30-3,19 (m, 2H, solapado parcialmente con la señal del agua), 3,17-3,07
10 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,84$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 422/424 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 439/441 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 48A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-hidroxipiridin-2(1H)-ona



15

Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el
ejemplo 6A 1000,0 mg (4,22 mmol) de 2-fluoro-4-yodoanilina y 586 mg (5,27
mmol) de 2,3-dihidroxipiridina dando 290 mg (31% del valor teórico) del
compuesto del título. Se purifica el producto bruto mediante filtración con
20 succión en gel de sílice con diclorometano/metanol 50:0 $\rightarrow$ 50:1,

recuperándose igualmente 163 mg (35% "del valor teórico") de la 2,3-dihidroxipiridina.

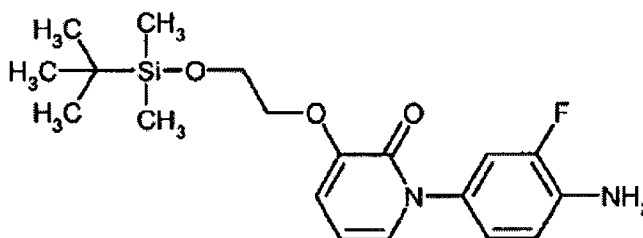
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,09 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,39 (s, 2H).

5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 2,56$ min

EM (ES+, m/z): 221 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 49A

1-(4-Amino-3-fluorofenil)-3-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)piridin-2(1H)-ona



- 10 Se adiciona a una solución de 286 mg (1,30 mmol) del producto del ejemplo 48A en 5 ml de DMF anhidra, 359 mg (2,60 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se añaden 418 μl (1,95 mmol) de (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano. Se agita la mezcla de reacción cinco horas a 60° C. Después de enfriar se adiciona 20 ml
- 15 de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración se separa el disolvente en el evaporador rotativo. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con diclorometano/metanol 50:0 $\rightarrow$ 50:1 como eluyente. Se obtienen 379 mg (76%
- 20 del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,13 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,87-6,79

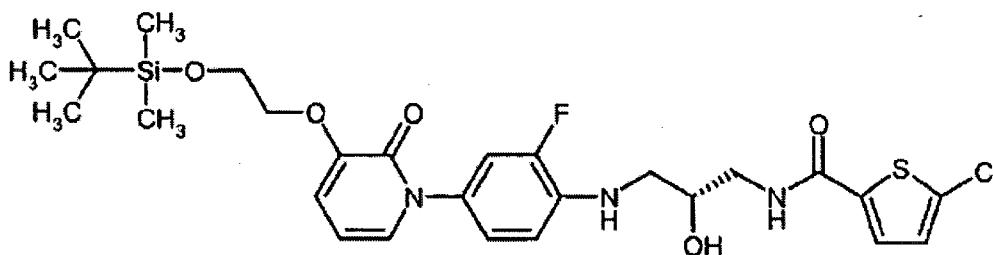
(m, 3H), 6,15 (dd, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 3,57$ min

EM (ES+, m/z): 379 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 50A

Amida del ácido N-[(2R)-3-({4-[3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-fluorofenil}amino)-2-hidroxiopropil]-5-clorotiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A
10 partiendo de 358 mg (0,946 mmol) del producto del ejemplo 49A y 227 mg
(1,04 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 168 mg (30% del valor teórico) del
compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,64 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,18 (d, 1H),
7,15 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,15
15 (dd, 1H), 5,57 (t, 1H), 5,19 (d, 1H), 3,97-3,89 (m, 4H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,40-
3,19 (m, 4H, solapado parcialmente con la señal del agua), 3,12-3,06 (m, 1H),
0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

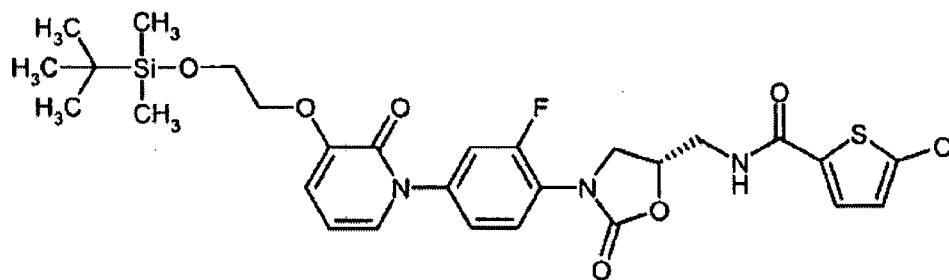
CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 3,88$ min

EM (EI+, m/z): 596/598 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+H)⁺.

20 Ejemplo 51A

Amida del ácido N-[(5S)-3-{4-[3-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)-2-oxopiridin-

1(2H)-il]-2-fluorofenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}-5-clorotiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1
partiendo de 165 mg (0,277 mmol) del compuesto del ejemplo 50A y 90 mg
5 (0,554 mmol) de carbonildiimidazol, 63 mg (36% del valor teórico) del
compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

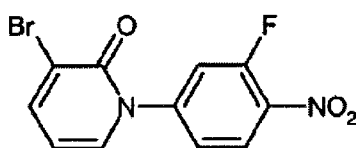
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H),
7,50 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,23 (dd,
1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,17 (t, 11H), 3,98 (t, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,86 (dd, 1H),
10 3,66-3,62 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

CL/EM (procedimiento 8): $R_t = 3,87$ min

EM (ES+, m/z): 622/624 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 52A

3-Bromo-1-(3-fluoro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



15

Se adiciona a una solución de 2,5 g (14,4 mmol) de 3-bromo-2-
hidroxipiridina en 30 ml de DMF anhidra a 0° C, 1,94 g (17,2 mmol) de terc-
butilato de potasio y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente.

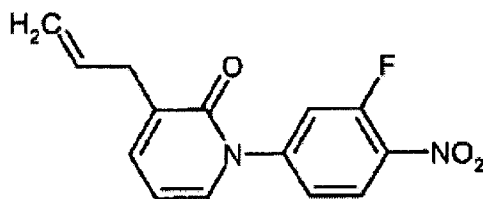
Después de este tiempo se añade por goteo a la mezcla de reacción una solución de 2,51 g (15,8 mmol) de 2,4-difluoronitrobenceno en 10 ml de DMF anhidra. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante 15 horas. Luego se añaden 120 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro se filtra y se libera el filtrado del disolvente en el evaporador rotativo. Se libera el producto bruto en primer lugar mediante filtración con succión en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1 como eluyente de las impurezas gruesas. A continuación se aísla el producto mediante HPLC preparativa. Para ello se disuelven 2,1 g del producto bruto obtenido en 5 ml de acetonitrilo y se somete a cromatografía en 10 porciones.

Cromatografía: columna: Kromasil 100C18, 5 μ m, 250 x 20 mm; flujo: 25 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 210 nm; eluyente: agua/acetonitrilo 68:32.

Se obtienen 367 mg (8% del valor teórico) del compuesto del título.
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,31 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H).
CL/EM (procedimiento 4): R_t = 1,93 min
EM (ES+, m/z): 313/315 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) ($M+H$) $^+$.

20 **Ejemplo 53A**

3-Alil-1-(3-fluoro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se incorporan a una mezcla de 360 mg (1,15 mmol) del compuesto del ejemplo 52A, 349 mg (2,30 mmol) del fluoruro de cesio y 42 mg (0,057 mmol) de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-paladio (II) en 6,6 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro, 323 μ l (1,73 mmol) de 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. A continuación se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas a 80° C. Después de enfriar se adiciona solución de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y evaporar el filtrado en el evaporador rotativo se aísla el producto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtienen 243 mg (77% del valor teórico) del compuesto del título.

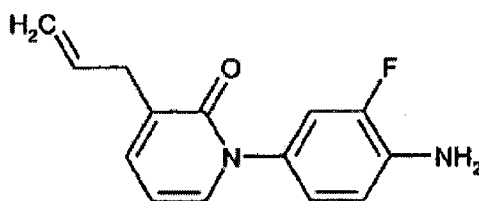
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,29 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,01-5,90 (m, 1H), 5,16-5,07 (m, 2H), 3,20 (d, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_t = 4,13 min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 292 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 54A

3-Alil-1-(4-amino-3-fluorofenil)piridin-2(1H)-ona



Se calienta una mezcla de 237 mg (0,864 mmol) del compuesto del ejemplo 53A y 975 mg (4,32 mmol) de cloruro de cinc (II) dihidratado en 10 ml de metanol durante dos horas a reflujo. A continuación se incorporan 250 ml de

agua, se ajusta la alcalinidad con sosa cáustica 1 molar y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y separar el disolvente en el evaporador rotativo se obtienen 215

5 mg (97% del valor teórico) del compuesto del título.

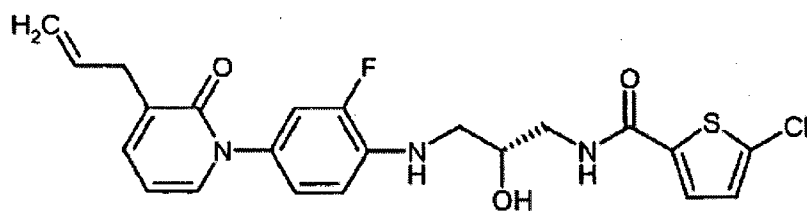
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,45 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 6,00-5,89 (dd, 1H), 5,35 (s, ancho, 2H), 5,12-5,03 (m, 2H), 3,17 (d, 2H).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 1,61$ min

10 EM (ES+, m/z): 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 55A

Amida del ácido N-[(2R)-3-{[4-(3-*alil*-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-fluorofenil}-amino)-2-hidroxipropil]-5-clorotiofen-2-carboxílico



15 Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8A partiendo de 213 mg (0,872 mmol) del producto del ejemplo 54A y 209 mg (0,959 mmol) del compuesto del ejemplo 4A, 224 mg (56% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,65 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H),
20 7,29 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 5,56 (t, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,13-5,04 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,40-3,17 (m, 3H, solapada parcialmente con la señal del agua), 3,18

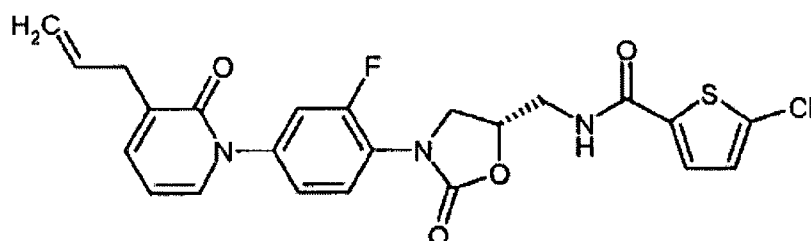
(d, 2H), 3,12-3,07 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): $R_t = 4,27$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 479/481 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

Ejemplo 56A

- 5 Amida del ácido N-((5S)-3-[4-(3-alil-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2-fluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-5-clorotiofen-2-carboxílico



- Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1
partiendo de 220 mg (0,576 mmol) del compuesto del ejemplo 55A y 154 mg
10 (0,952 mmol) de carbonildiimidazol, 120 mg (52% del valor teórico) del
compuesto del título.

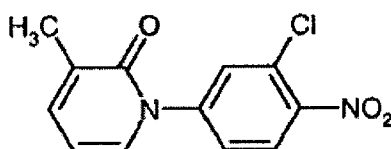
- RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H),
7,58 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H),
6,00-5,90 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,86 (dd,
15 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,19 (d, 2H).

CL/EM (procedimiento 4): $R_t = 2,24$ min

EM (ES^+ , m/z): 488/490 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 57A

3-Metil-1-(3-cloro-4-nitrofenil)piridin-2(1H)-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 52A partiendo de 500 mg (4,58 mmol) del 2-hidroxi-3-metilpiridina y 885 (5,04 mmol) de 2-cloro-4-fluoronitrobenceno, 780 mg (63% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de dos horas. Se aísla el
5 producto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 2:1 como eluyente.

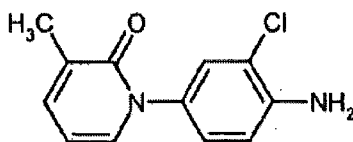
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,23 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 2,04 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 2): $R_t = 4,08$ min

10 EM (DCI, NH_3 , m/z): 265/267 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 282/284 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 58A

3-Metil-1-(4-amino-3-clorofenil)piridin-2(1H)-ona



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 54A mediante reacción de 250 mg (0,94 mmol) del producto del ejemplo 57A, 252 mg (97% del valor teórico) del compuesto del título. La reacción se realiza en etanol.

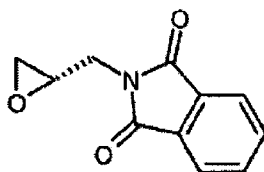
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7,42 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,59 (s, ancho, 2H), 2,01 (s, 3H).

20 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,62$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 235/237 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252/254 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 59A

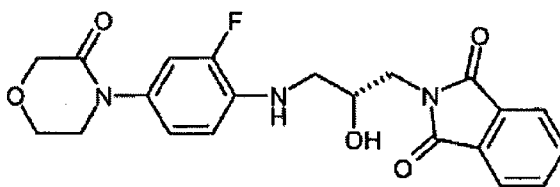
2-[(2S)-Oxiran-2-ilmetil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



La síntesis del compuesto del título se realiza de forma análoga a un procedimiento conocido de la bibliografía [A. Gutcait y col. *Tetrahedron Asym* 1996, 7, 1641].

5 **Ejemplo 60A**

2-[(2R)-3-[[2-Fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]amino]-2-hidroxipropil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

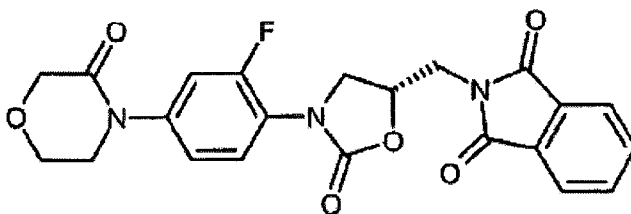


- Se agita una solución de 24,4 g (116 mmol) del compuesto del ejemplo
- 10 7A y 23,5 g (116 mmol, 1 eq.) del compuesto del ejemplo 59A en 500 ml de una mezcla 9:1 de etanol y agua durante la noche a 75° C. Se añadieron respectivamente 7,1 g (35 mmol, 0,3 eq.), 3,5 g (17 mmol, 0,15 eq.) y 4,7 g (23 mmol, 0,2 eq.) del compuesto del ejemplo 59A, agitándose la mezcla de reacción después de cada adición una noche a 75° C. Se concentra la mezcla
- 15 de reacción a vacío. Se agita el residuo con acetonitrilo, se filtra y se seca a vacío, obteniéndose 21,4 g (43% del valor teórico) del compuesto del título. Se concentran las aguas madre reunidas a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, diclorometano/metanol 100:1 → 100:2). Se obtienen otros 7,1 g (14% del valor teórico) del compuesto del título.
- 20 CL-EM (procedimiento 8): $R_t = 2,18$ min

EM (ESI pos): m/z 414 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61A

2-({(5S)-3-([2-Fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



5 Se agita una solución de 21,4 g (52 mmol) del compuesto del ejemplo 60A, 12,6 g (78 mmol, 1,5 eq.) de 1,1'-carbonildiimidazol y 3,2 g (26 mmol, 0,5 eq.) de 4-dimetilaminopiridina en 750 ml de tetrahidrofurano durante la noche a 60° C. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtra el precipitado
10 generado (producto deseado) y se seca a vacío; se adiciona al filtrado otros 1,3 g (10 mmol, 0,2 eq.) de 4-dimetilaminopiridina y se agita otra noche a 60° C. Se repite este procedimiento otras tres veces obteniéndose en total 17 g (73% del valor teórico) del compuesto del título. El último filtrado se concentra a vacío, se agita el residuo con acetonitrilo, se filtra y se seca a vacío, obteniéndose otros
15 5,9 g (25% del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 8): R_t = 2,20 min

EM (ESI pos): m/z 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62A

4-{4-[(5S)-5-(Aminometil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-fluorofenil}morfolin-3-ona

Se obtienen 344 mg (68% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,76 (dd, 2H), 3,68-3,57 (m, 2H).

5 HPLC (procedimiento 1): $R_t = 3,82$ min

EM (DCI, NH_3 , m/z): 471/473 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Procedimiento 2:

Se adiciona a una solución de 11,2 g (36 mmol) del compuesto del ejemplo 62A en 224 ml de piridina a 0° C, 7,9 g (43 mmol, 1,2 eq.) del compuesto del ejemplo 1A. Después de 30 minutos se concentra la mezcla de
10 reacción a vacío y se recoge el residuo en agua y diclorometano. Después de la separación de fases se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con agua y con solución de cloruro de sodio saturada, acuosa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra
15 a vacío. Se agita el residuo en diclorometano, se filtra y se seca a vacío, obteniéndose 7,4 g (45% del valor teórico) del compuesto del título. Se concentra el filtrado a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, diclorometano/metanol 100:1 $\rightarrow$ 100:2), obteniéndose 1,9 g (12% del valor teórico) del compuesto del título.

20 HPLC (procedimiento 2): $R_t = 3,74$ min;

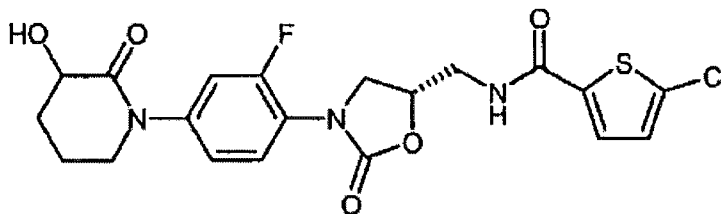
EM (ESIpos): $m/z = 454$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8,94$ (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,81 (dd, 1H), 3,76 (t, 2H), 3,67-3,56 (m, 2H).

25 Punto de fusión: 177° C, ΔH 84 Jg $^{-1}$ y 183° C, ΔH 7 Jg $^{-1}$.

Ejemplo 2

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[2-fluoro-4-(3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



5

Se adiciona a una solución de 648 mg (1,11 mmol) del compuesto del ejemplo 12A en 20 ml de THF a 0° C, 1,17 ml (1,17 mmol) de una solución 1 molar de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF. Después de una hora a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico sucesivamente con agua y solución de cloruro de sodio saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y evaporar en rotavapor se purifica el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtienen 421 mg (81% del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,79-1,69 (m, 1H).

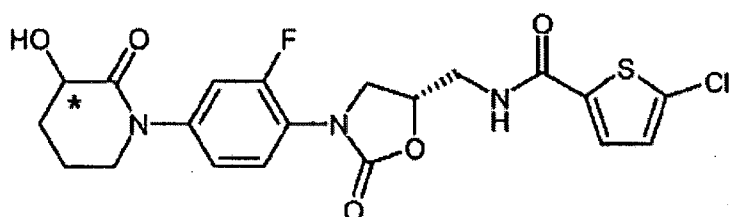
HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,76 min;

20 EM (DCI, NH₃, m/z): 485/487 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 3

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[2-fluoro-4-(3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-

il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 2 por cromatografía a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 390 mg del compuesto del ejemplo 2 en 30 ml de eluyente y se somete a cromatografía en 75 porciones. Se obtienen 161 mg (41% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 169 mg (43% del valor teórico) del diastereómero 2.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-butilmetiléter/metanol 1:1.

Tiempo de retención: 7,28 min (diastereómero 1), 8,20 min (diastereómero 2).

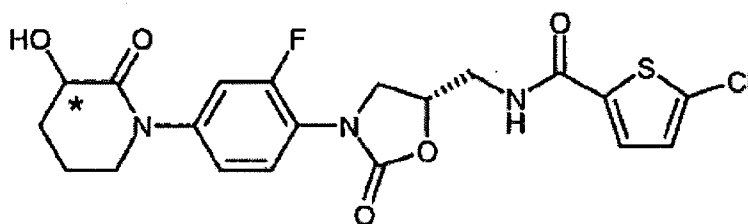
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,72 min;

EM (ESIpos, m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

20 **Ejemplo 4**

Amida del ácido 5-cloro-N-((5S)-3-[2-fluoro-4-(3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 2 por cromatografía a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 390 mg del compuesto del ejemplo 2 en 30 ml de eluyente y se somete a
 5 cromatografía en 75 porciones. Se obtienen 169 mg (43% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 161 mg (43% del valor teórico) del diastereómero 1.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-
 10 butilmetiléter/metanol 1:1.

Tiempo de retención: 7,28 min (diastereómero 1), 8,20 min (diastereómero 2).

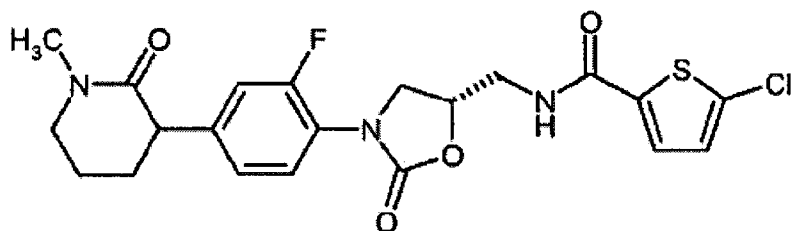
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,14-
 15 4,05 (m, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,72 min;

EM (ESIpos, m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 5

20 Amida del ácido 5-cloro-N-({(5S)-3-[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil)tiofen-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1
partiendo de 730 mg (1,66 mmol) del compuesto del ejemplo 15A y 538 mg
(3,32 mmol) de carbonildiimidazol, 630 mg (81% del valor teórico) del
5 compuesto del título. El tiempo de reacción es de 15 horas.

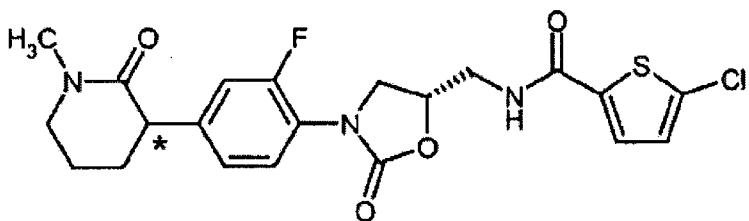
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H),
7,20 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H),
3,78 (dd, 1H), 3,66-3,54 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H,
parcialmente solapada con la señal del agua), 2,86 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H),
10 1,93-1,77 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,98 min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 6

Amida del ácido 5-cloro-N-(((5S)-3-[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)fenil]-
15 2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 5 por cromatografía
a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 432

mg del compuesto del ejemplo 5 en una mezcla de 10 ml de metanol, 10 ml de terc-butilmetiléter y 5 ml de acetonitrilo y se somete a cromatografía en diez porciones. Se obtienen 182 mg (42% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 156 mg (36% del valor teórico) del diastereómero 2.

- 5 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-butilmetiléter/metanol 1:1.

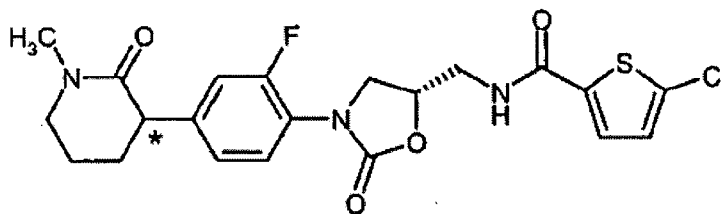
Tiempo de retención: 5,91 min (diastereómero 1), 8,81 min (diastereómero 2).

- 10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,65-3,56 (m, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,87 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 3H).

- 15 HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,92 min;
EM (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 7

Amida del ácido 5-cloro-N-((5S)-3-[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxopiperidin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil)tiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



20

Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 5 por cromatografía a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 432

mg del compuesto del ejemplo 5 en una mezcla de 10 ml de metanol, 10 ml de terc-butilmetiléter y 5 ml de acetonitrilo y se somete a cromatografía en diez porciones. Se obtienen 156 mg (36% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 182 mg (42% del valor teórico) del diastereómero 1.

- 5 Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-butilmetiléter/metanol 1:1.

Tiempo de retención: 5,91 min (diastereómero 1), 8,81 min (diastereómero 2).

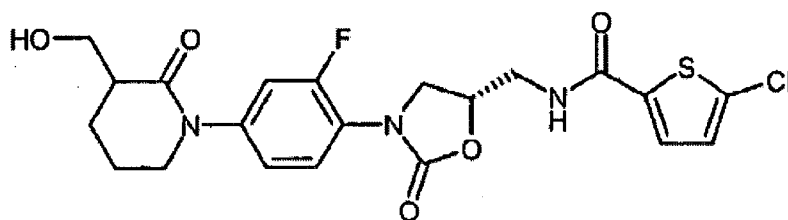
- 10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,10 (t, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,65-3,57 (m, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,86 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 3H).

- 15 HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,92 min;
EM (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 8

Amida del ácido 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}]tiofen-2-carboxílico (mezcla de

- 20 diastereómeros)



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2

partiendo de 533 mg (0,74 mmol) del compuesto del ejemplo 20A, 266 mg (75% del valor teórico) del compuesto del título.

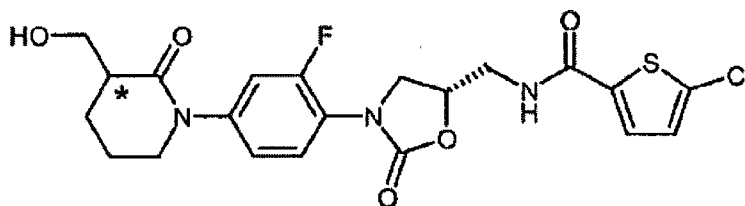
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,73-3,56 (m, 6H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,51-2,44 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal del DMSO), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): R_f = 3,80 min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 **Ejemplo 9**

Amida del ácido 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxílico (diastereómero 1)



Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 8 por cromatografía a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 223 mg del compuesto del ejemplo 8 en 20 ml de disolvente y se somete a cromatografía en 50 porciones. Se obtienen 105 mg (47% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 1) y 114 mg (51% del valor teórico) del diastereómero 2.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-butilmetiléter/metanol 1:1.

Tiempo de retención: 7,14 min (diastereómero 1), 8,05 min (diastereómero 2).

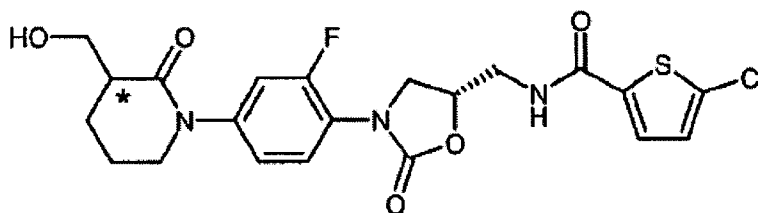
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,73-3,56 (m, 6H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,51-2,44 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal del DMSO), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): $R_f = 3,75$ min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 **Ejemplo 10**

Amida del ácido 5-cloro-N-[[[(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(hidroximetil)-2-oxopiperidin-1-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}]tiofen-2-carboxílico (diastereómero 2)



Se separa la mezcla de diastereómeros del ejemplo 8 por cromatografía a escala preparativa en los diastereómeros puros. Para ello se disuelven 223 mg del compuesto del ejemplo 8 en 20 ml de disolvente y se somete a cromatografía en 50 porciones. Se obtienen 114 mg (51% del valor teórico) del compuesto del título (diastereómero 2) y 105 mg (74% del valor teórico) del diastereómero 1.

Procedimiento: columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; temperatura: 30° C; detección UV: 220 nm; eluyente: terc-butilmetiléter/metanol 1:1.

Tiempo de retención: 7,14 min (diastereómero 1), 8,05 min (diastereómero 2).

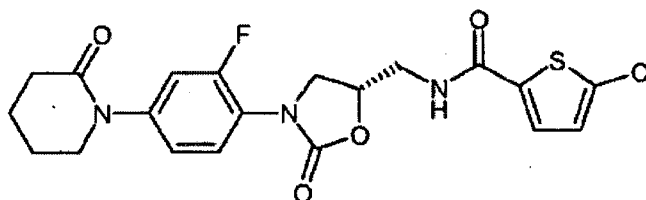
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,73-3,56 (m, 6H, parcialmente solapada con la señal del agua), 2,51-2,44 (m, 1H, parcialmente solapada con la señal del DMSO), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): $R_f = 3,75$ min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 **Ejemplo 11**

Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1A partiendo de 1,19 g (2,81 mmol) del producto del ejemplo 23A y 911 mg (5,62 mmol) de carbonildiimidazol, 910 mg (72% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de dos días.

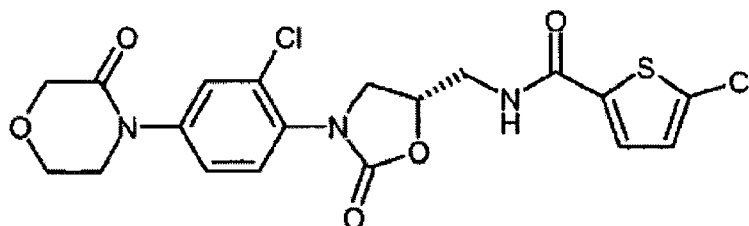
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,66-3,57 (m, 4H), 2,39 (dd, 2H), 1,89-1,79 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): $R_f = 3,97$ min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 469/471 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 12

Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-cloro-4-(3-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



- 5 Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 407 mg (0,916 mmol) del compuesto del ejemplo 25A y 297 mg (1,83 mmol) de carbonildiimidazol dando 31 mg (7% del valor teórico) del compuesto del título. Debido a que la fracción de producto obtenida por HPLC preparativa aún era impura, se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/metanol 10:1).

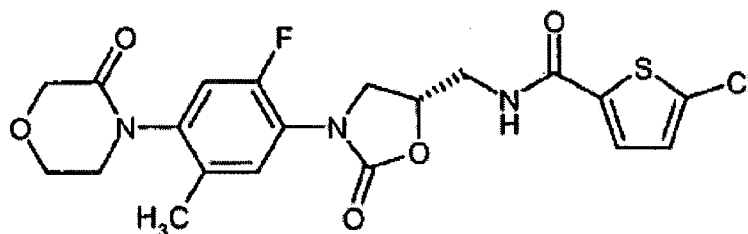
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,06 (t, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,78-3,72 (m, 3H), 3,71-3,57 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): $R_f = 4,18$ min;

- 15 EM (ES $^+$, m/z): 470/472/474 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 13

Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-5-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 partiendo de 193 mg (0,437 mmol) del compuesto del ejemplo 28A y 141 mg (0,873 mmol) de carbonildiimidazol dando 129 mg (63% del valor teórico) del compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

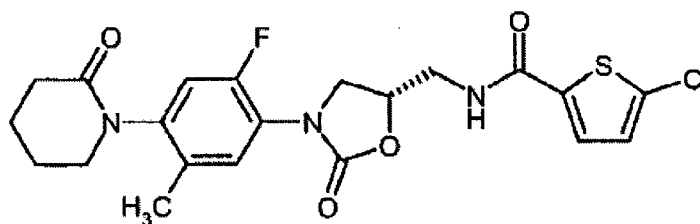
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,91-4,83 (m, 1H), 4,20 (ancho, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,80 (dd, 1H), 3,70 (ancho, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,47 (ancho, 1H), 2,07 (s, 3H).

10 HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,78 min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 458/487 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 14

Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-5-metil-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



15

Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 175 mg (0,398 mmol) del compuesto del ejemplo 30A y 129 mg (0,796 mmol) de carbonildiimidazol dando 126 mg (64% del valor teórico) del

compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

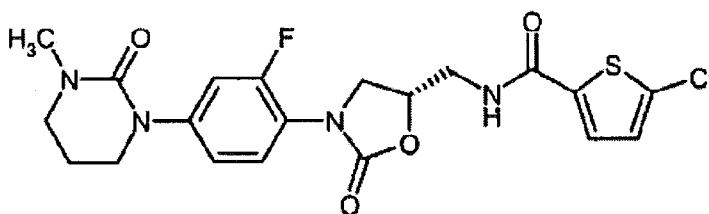
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,10 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,67-3,53 (m, 3H), 3,31-3,28 (m, 1H, solapada parcialmente con la señal del agua),
5 2,39-2,31 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,85 min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 466/468 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 483/485 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 15

Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-4-(3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-
10 1(2H)-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1 879 mg (1,99 mmol) del compuesto del ejemplo 33A y 646 mg (3,99 mmol) de carbonildiimidazol dando 512 mg (55% del valor teórico) del
15 compuesto del título. El tiempo de reacción es de 40 horas.

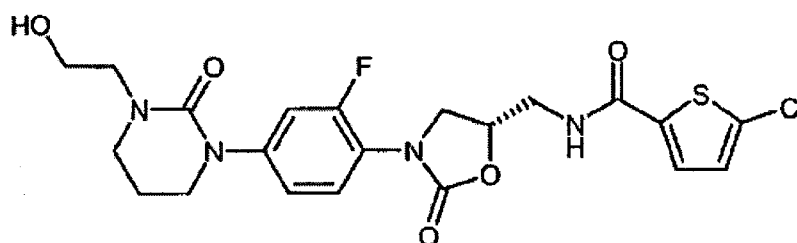
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,97 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,65 (dd, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,32 (dd, 2H, solapada parcialmente con la señal del agua), 2,87 (s, 3H), 2,05-1,99 (m, 2H).

20 HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,86 min;

EM (ES+, m/z): 467/469 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 16

Amida del ácido 5-cloro-N-[(5S)-3-{2-fluoro-4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]tiofen-2-carboxílico



- 5 Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 partiendo de 594 mg (0,808 mmol) del compuesto del ejemplo 38A, 340 mg (85% del valor teórico) del compuesto del título.

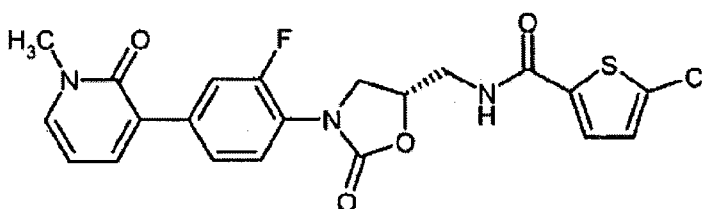
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,98 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,09 (t, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,43 (dd, 2H), 3,35-3,29 (m, 2H, solapada parcialmente con la señal del agua), 2,03-1,98 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): R_f = 3,77 min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 514/516 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 17

- 15 Amida del ácido 5-cloro-N-[(5S)-3-[2-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}metil]tiofen-2-carboxílico



Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el

ejemplo 1, 350 mg (0,803 mmol) del compuesto del ejemplo 42A y 260 mg (1,61 mmol) de carbonildiimidazol dando 88 mg (24% del valor teórico) del compuesto del título.

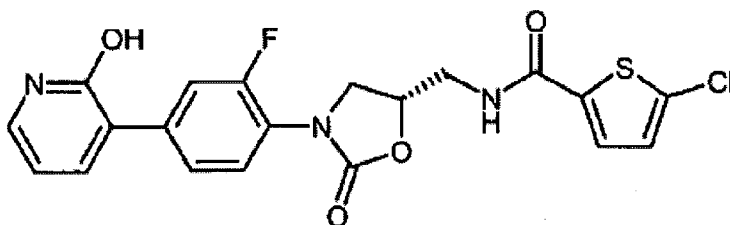
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,81-7,71 (m, 4H), 7,59 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,91-4,85 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,52 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,97 min;

EM (ES+, m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 18

- 10 Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-4-(2-hidroxipiridin-3-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



- Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, 208 mg (0,493 mmol) del compuesto del ejemplo 45A y 160 mg (0,986 mmol) de carbonildiimidazol dando 121 mg (55% del valor teórico) del compuesto del título.

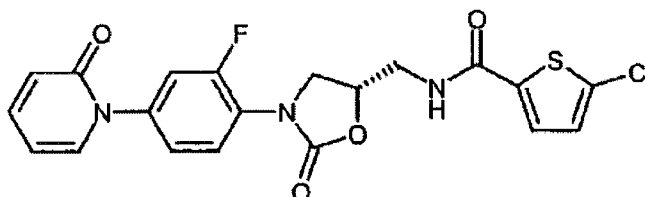
- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11,92 (s, ancho, 1H), 9,00 (t, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1): R_f = 3,84 min;

EM (ES+, m/z): 448/450 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 19

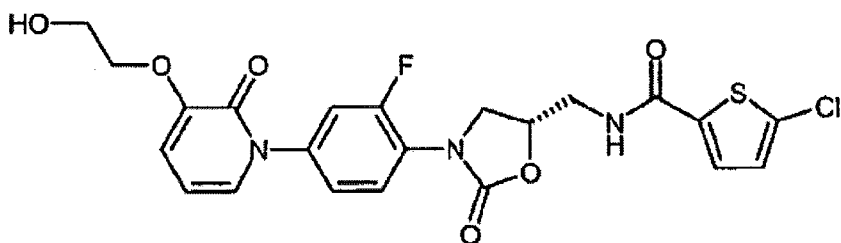
Amida del ácido 5-cloro-N-([(5S)-3-[2-fluoro-4-(2-oxopiridin-1(2H)-ilfenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxílico



- 5 Se hacen reaccionar de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1, 750 mg (1,78 mmol) del compuesto del ejemplo 47A y 577 mg (3,56 mmol) de carbonildiimidazol dando 388 mg (49% del valor teórico) del compuesto del título. Precipita como sólido una primera fracción del producto (130 mg) con la adición de agua a la mezcla de reacción una vez finalizada la
- 10 reacción. Se obtuvo una fracción adicional del producto (258 mg) por HPLC preparativa (procedimiento 11) del producto bruto del procesamiento acuoso.
- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,00 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H).
- 15 HPLC (procedimiento 1): $R_f = 3,84$ min;
EM (DCI, NH_3 , m/z): 465/467 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 20

5-Cloro-N-([(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(2-hidroxietoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil)tiofen-2-carboxamida



Se obtienen de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2 partiendo de 60 mg (0,096 mmol) del compuesto del ejemplo 51A, 34 mg (69% del valor teórico) del compuesto del título.

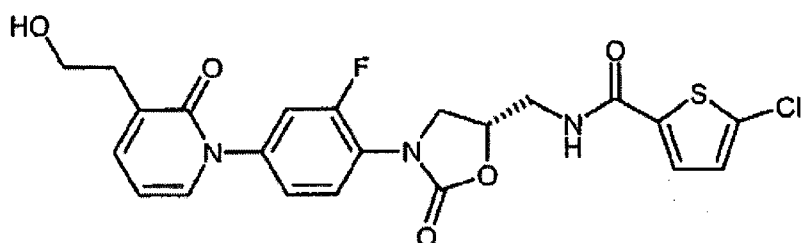
- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,87 (dd, 1H), 3,72 (cuadruplete, 2H), 3,65-3,61 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 1): $R_f = 3,75$ min;

- 10 EM (ES+, m/z): 508/510 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 21

5-Cloro-N-[[[(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(2-hidroxietil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil]tiofen-2-carboxamida



- 15 Se adiciona a una solución de 179 mg (0,367 mmol) del producto del ejemplo 56A en 1,9 ml de THF, 1,9 ml de agua, 92 μl de una solución al 2,5% de tetraóxido de osmio en terc-butanol y 235 mg (1,10 mmol) de peryodato de sodio. Se agita la mezcla de reacción durante 15 horas a temperatura

ambiente. A continuación se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Se filtra el extracto orgánico tras el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y se libera del disolvente en el evaporador rotativo. Se disuelve de nuevo el residuo obtenido en 2 ml de THF y se adiciona 2 ml de agua y 14 mg (0,367 mmol) de borohidruro de sodio. Se agita durante una hora a temperatura ambiente. Luego se diluye con agua – como se describió anteriormente- y se extrae con diclorometano. Se prepurifica el producto bruto obtenido en primer lugar mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). A este respecto se obtienen 22 mg del compuesto del título en mezcla con el compuesto del ejemplo 22 (véase a continuación). Las dos sustancias se separan mediante HPLC preparativa. Para ello se disuelven 22 mg en 4 ml de acetonitrilo/agua 3:1 y se someten a someten a cromatografía en 4 porciones.

Procedimiento cromatográfico: columna: Kromasil 100C18, 5 μ m, 250 x 20 mm; flujo: 25 ml/min; temperatura: 40° C; detección UV: 210 nm; eluyente: agua/acetonitrilo 3:1.

Se obtienen 3,2 g (1,8% del valor teórico) del compuesto del título y 10,2 mg (5,8% del valor teórico) del producto del ejemplo 22 (véase anteriormente). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,17 (t, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,70-3,49 (m, 2H), 3,48 (cuartete, 2H), 2,60 (t, 2H).

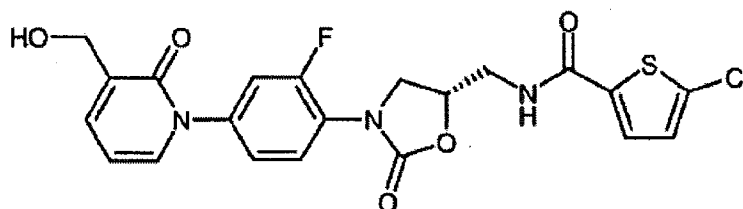
CL/EM (procedimiento 4): R_f = 1,86 min;

EM (ES+, m/z): 492/494 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22

25 Amida del ácido 5-cloro-N-[(5S)-3-{2-fluoro-4-[3-(2-hidroximetil)-2-oxopiridin-

1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxílico



La síntesis del compuesto del título se describe en el ejemplo 21.

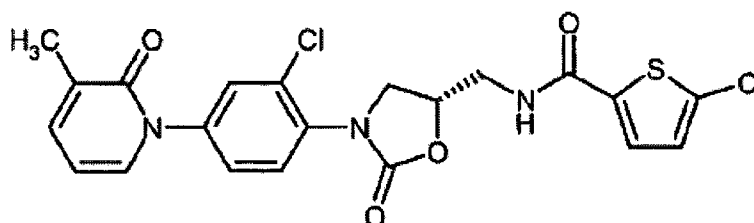
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8,99 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H),
 5 7,58 (dd, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 5,14
 (t, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,32 (d, 2H), 4,18 (t, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,69-3,59
 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 4): $R_f = 1,83$ min;

EM (ES+, m/z): 478/480 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$.

10 **Ejemplo 23**

Amida del ácido 5-cloro-N-({(5S)-3-{2-cloro-4-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metil}tiofen-2-carboxílico



Se adiciona a una solución de 230 mg (0,98 mmol) del compuesto del
 15 ejemplo 58A y 235 mg (1,08 mmol) del compuesto del ejemplo 4A en 5 ml de
 acetonitrilo 328 mg (1,47 mmol) de perclorato de magnesio. Se agita la mezcla
 de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se añaden 397
 mg (2,45 mmol) de carbonildiimidazol y 12 mg (0,10 mmol) de 4-
 (dimetilamino)piridina y se continúa la agitación a 60° C. Después de 20 horas

se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotativo y se aísla el producto mediante HPLC preparativa (procedimiento 11). Se obtienen 106 mg (20% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9,02 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H),
5 7,65 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,10 (t, 1H), 3,80p (dd, 1H), 3,73-3,58 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 2): $R_f = 4,17$ min;

EM (DCI, NH_3 , m/z): 495/497/499 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

10 B. Valoración de la actividad farmacológica

Los compuestos de acuerdo con la invención actúan de forma particular como inhibidores selectivos del factor de coagulación sanguíneo Xa y no inhiben o lo hacen ya a concentraciones claramente elevadas otras serinproteasas como plasmina o tripsina.

15 Las propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden comprobar con los siguientes procedimientos:

a) Descripciones de ensayo (in vitro)

a.1) Medida de la inhibición del factor Xa

20 a.1.1) Ensayo de cromógeno:

La actividad enzimática del factor Xa humano (FXa) se mide con la reacción de un sustrato cromógeno específico para el FXa. A este respecto se escinde el factor Xa del sustrato cromógeno p-nitroanilina. Las determinaciones se llevan a cabo como sigue en placas de microtitulación.

25 Las sustancias de ensayo se disuelven en distintas concentraciones en

DMSO y se incuban durante 10 minutos con FXa humano (0,5 nmol/l disuelto en 50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-tris(hidroximetil)aminometano], 150 mmol/l de NaCl, 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino), pH = 8,3) a 25° C. Como control sirve DMSO puro. A continuación se incorpora el sustrato cromógeno
5 (150 µmol/l de FXa Pefachrome® de la compañía Pentapharm). Después de 20 minutos de duración de incubación a 25° C se determina la extinción a 405 nm. Se comparan las extinciones de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo con los preparados de control sin sustancia de ensayo y se calculan los valores de CI_{50} a partir de las mismas.

10

a.1.2) Ensayo de fluorógeno:

La actividad enzimática del factor Xa humano (FXa) se mide con la reacción de un sustrato fluorógeno específico para el FXa. A este respecto se escinde el factor Xa del sustrato peptídico aminometilcoumarina, se mide la
15 fluorescencia. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

Se disuelven las sustancias a ensayar a distintas concentraciones en dimetilsulfóxido y se incuban durante 15 minutos con FXa humano (disuelto a 1,3 nmol/l en 50 mmol/l de tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano],
20 100 mmol/l de NaCl, 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino), pH = 7,4) a 22° C. A continuación se incorpora el sustrato fluorógeno (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 a una longitud de onda de 360 nm y se mide la emisión a 460 nm. Se comparan las emisiones medidas de los preparados de
25 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 de concentración-actividad.

Se indican datos de actividad representativos de este ensayo en la tabla

5 1 siguiente:

Tabla 1

Ejemplo nº	CI_{50} [nM]
1	0,9
11	2,2
12	1,8
22	0,9

a.2) Determinación de la selectividad

a.2.1) Ensayo de cromógeno:

- 10 Para la detección de la inhibición de FXa selectiva se estudian las sustancias de ensayo en cuanto a su inhibición de otras serinproteasas humanas como trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de trombina (75 mU/ml), tripsina (500 mU/ml) y plasmina (3,2 nmol/l) se disuelven estos enzimas en tampón Tris (100 mmol/l, 20 mmol/l
- 15 de $CaCl_2$, pH = 8,0) y se incuban durante 10 minutos con sustancia de ensayo o disolvente. A continuación se inicia mediante adición de los sustratos cromógenos específicos correspondientes (Chromozym Thrombin®, Chromozyn Trypsin® y Chromozym Plasmin®; compañía Roche Diagnostics) la reacción enzimática y se determina la extinción tras 20 minutos a 405 nm.
- 20 Todas las determinaciones se llevan a cabo a 37° C. Las extinciones de los

preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con las muestras de control sin sustancia de ensayo y se calculan los valores de Cl_{50} a partir de estas.

a.2.2) Ensayo de fluorógeno:

- 5 Para la detección de la selectividad de sustancias en relación a la inhibición de Factor Xa se estudian las sustancias de ensayo en cuanto a su inhibición de otras serinproteasas humanas como trombina, tripsina y plasmina. Para la determinación de la actividad enzimática de trombina (0,06 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma) y plasmina (0,1 μ g/mol de Kordia) se
- 10 disuelven estas enzimas en tampón Tris [C,C,C-tris(hidroximetil)-aminometano], 100 mmol/l de NaCl, 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
- 15 reacción enzimática mediante adición de los sustratos correspondientes (5 μ mol/l de Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC de Bachem para trombina, 5 μ mol/l de Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC de Bachem para tripsina y 50 μ mol/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,
- 20 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 Cl_{50} a partir de las relaciones concentración-actividad.

25 *a.3) Determinación del efecto anticoagulante*

a.3.1 Tiempo de protrombina (PT):

Se determina el efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo *in vitro* en plasma humano y de conejo. A tal fin se extrae sangre con uso de una solución de citrato de sodio 0,11 molar como muestra en una relación de
5 mezcla de citrato de sodio/sangre 1:9. Se mezcla bien la sangre inmediatamente tras la extracción y se centrifuga durante 10 minutos a aproximadamente 2500 g. Se extrae con pipetea el sobrenadante. Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimo: tiempo de tromboplastina, ensayo rápido) en presencia de concentraciones variables de sustancia de
10 ensayo o del disolvente correspondiente con un kit de ensayo comercial (Hemoliance® RecombiPlastin, 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
15 concentración en sustancia de ensayo que provoca que se doble el tiempo de protrombina.

a.3.2) Ensayo de generación de trombina (Trombograma)

En el ensayo de generación de trombina según Hemker se determina la actividad de trombina en plasma en coagulación mediante la medida de los
20 productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Las reacciones se llevan a cabo en Hepes 20 mM, 60 mg/ml de BSA, CaCl₂ 102 mM, pH 7,5 a 37° C. Las reacciones se realizan en placas de 96 pocillos con fondo de forma U claras de Immulon 2HB (Thermo Electron) en un volumen total de 100 µl. Para poder comenzar las reacciones en plasma pobre
25 en plaquetas (PPP) o plasma rico en plaquetas (PRP) se usan reactivos de la

- compañía Thrombinoscope (reactivo para PPP: factor de tejido recombinante de 30 pM, fosfolípidos en HEPES 24 μ M; reactivo para PRP: factor de tejido recombinante de 3 pM). Además se necesita un calibrador, necesitándose su actividad amidolítica para el cálculo de la actividad de la trombina en una
- 5 muestra con cantidad desconocida de trombina. Además el calibrador hace posible la corrección de datos en lo que respecta a la variabilidad de distribución (distinta coloración del plasma), la variabilidad debida al equipo de medida, el “efecto de filtro interno” y el consumo de sustrato. La medida se lleva a cabo con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la compañía Thermo
- 10 Electron, que está equipado con una pareja de filtros de 380/460 nm y un dispensador. Realización del ensayo: disolver los liofilizados (reactivo para PPP, reactivo para PRP, calibrador), MTP 5 minutos a 37° C, incorporar FluCa (70 μ l de I-1140 + 2800 μ l de tampón Fluo (HEPES 20 mM, CaCl_2 102 mM, 60 mg/ml de BSA, pH 7,5) por placa), iniciar el programa, lavar los
- 15 dispensadores y llenar el sistema con FluoCa, adición de 20 μ l de FluoCa por pocillo y medida de la generación de trombina, 120 minutos cada 20 segundos (o con plasma animal cada 10 segundos). Con el uso del “software thrombinoscope” se calcula el trombograma y se representa gráficamente. Se indican los siguientes parámetros: tiempo de espera (tiempo hasta el comienzo
- 20 de generación de trombina), ttpico (tiempo hasta pico, tiempo hasta alcanzar el máximo), pico (máxima concentración de trombina), ETP (potencial de trombina endógena, la superficie bajo la curva) y comienzo de cola (punto temporal en el que la concentración de trombina vuelve a 0).

- a.4) Diagnóstico especial de trastorno de coagulación y función de órgano en
- 25 ratones y ratas endotoxémicas

a.4.1) 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 incorpora 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 incorpora el sustrato cromógeno (100 µl/pocillo), se incuba durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se incorpora solución de parada (100 µl/pocillo) y se mide la formación de color a 492 nm (lector Sapphire Plate).

a.4.2) Parámetros para función de órgano

Se determinan distintos parámetros, o en base a sus efectos sobre la limitación de función de distintos órganos internos, 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 determina 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.

a.4.3) 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 quimioattractora 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 (conejos)

10 Se narcotizan conejos en ayunas (familia: Esd: NZW) mediante administración por vía intramuscular de una solución de Rompun/Ketavet (5 mg/kg o bien 40 mg/kg). La formación de trombo se desencadena en una derivación arteriovenosa siguiendo el procedimiento descrito por C.N. Berry y col. [Semin. Thromb. Hemost. 1996, 22, 233-241]. A tal fin se dejaron
15 expuestas la vena yugular y la arteria carótida derecha. Se dispuso una derivación extracorporeal mediante un catéter de vena de 10 cm de largo entre los dos vasos. Este catéter está integrado en el medio en un tubo flexible de polietileno (PE 160, Becton Dickenson) de 4 cm de largo, que contiene para la generación de una superficie trombógena un hilo de nylon rugoso y dispuesto
20 formando un lazo. El circuito extracorporeal 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. Las sustancias de ensayo se administran antes de la disposición del circuito extracorporeal bien por vía intravenosa por una vena de la oreja o bien
25 por vía oral mediante sonda esofágica.

b.2) Modelo de cloruro de hierro 3 (rata)

Se narcotizaron ratas en ayunas mediante toma intraperitoneal de tiobarbital sódico (180 mg/kg). Se consigue la formación de trombos arteriales en la arteria *Carotis communis* con las indicaciones del procedimiento descrito por Kurz y col. [Thromb Res. 1990 Nov 15; 60(4): 269-80]. Para ello se exponen las arterias *carotis communis* de la parte derecha y se coloca un sensor de flujo en el vaso (sonda perivascular). Se embebe un papel de filtro con solución de cloruro de hierro 3 al 25% y se dispone bajo la A. carotis; en algunas de las versiones del protocolo se retira de nuevo el papel de filtro después de un tiempo determinado (por ejemplo, después de 5 minutos). Se aplican las sustancias de ensayo antes de la aplicación de la circulación extracorporeal, bien por vía intravenosa por una vena de la oreja o bien por vía oral mediante sonda esofágica. Se constatan los siguientes parámetros: tiempo del comienzo de la reducción de flujo (comienzo de la trombocización); velocidad de caída de flujo (velocidad de la trombocización); aparición de una oclusión completa e intervalo de tiempo hasta la oclusión completa.

b.3) Modelo de estasis venosa (rata)

Se estudia la actividad antitrombótica de las sustancias en un modelo de trombosis venosa establecido (procedimiento, véase también Ref. I-3) en ratas. Se generan trombos venosos mediante una combinación de inyección de agente de estabilización del flujo sanguíneo y trombloplastina. Se mantienen en ayunas durante la noche ratas macho (HSD CPB:WU; Harlan Winkelmann) con un peso de 220 a 260 g. Disponen de agua a voluntad. Antes del comienzo del estudio se narcotizan los animales mediante toma por vía intraperitoneal de una mezcla de xilazina/cetamina (5 ml/kg) (Rompun Bayer 12 mg/kg, Ketavet

Pharmacia & Upjohn GmbH, 50 mg/kg). Se dejan expuestas la vena yugular y la vena cava abdominal. En la vena yugular se introduce un catéter. Se dispone en torno a la vena cava proximal y distal a una distancia de 8 a 10 mm un lazo para poder estrangular posteriormente este segmento de vena. Para conseguir la formación de trombos se inyecta tromboplastina (Neoplastin Plus, Diagnostica Stago, Roche) en el periodo de 15 segundos en la vena yugular (0,5 mg/kg en 1 ml/kg). Después de otros 15 segundos se estrangula la vena cava, en primer lugar la proximal, luego tras 30 segundos la distal. El segmento de vena ligado se recorta 15 minutos después de la inyección de tromboplastina. Se deja expuesto el trombo e inmediatamente se pesa. Los inhibidores en estudio (1 ml/kg) se administran a los animales antes de la preparación por vía intravenosa.

b.4) Modelo de hemorragia (rata)

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). 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 extracorporeal 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.

5 **b.5) Modelo de farmacocinética/farmacodinámica (rata)**

Se narcotizan ratas en ayunas mediante toma intraperitoneal de tiobarbital sódico (inactina) (180 mg/kg). Se inserta un catéter (PE 190) en la aorta del vientre y se recoge sangre para la determinación de la concentración en plasma de sustancia así como la coagulación sanguínea determinada ex vivo (FXa, PT, aPTT, ensayo de generación de trombina y similares). Se realizó la administración de sustancia por vía oral en distintos momentos antes de la extracción de sangre. Se administran las sustancias en las dosificaciones de 1 y 5 mg/kg p.o., y se extrae sangre respectivamente en momentos posteriores (6 y 10 horas tras la administración de sustancia).

15 **c) Ensayo de solubilidad**

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:

- 5 *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
- 10 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.

- 15 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
- 20 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
- 25 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 20° C. De estas soluciones se toman respectivamente 180 µl y se transfiere a tubos de centrifuga Beckman Polyallomer (nº de art. 343621). Se centrifugan estas soluciones durante 1 hora con 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

5 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: 10 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: 15 acetónitrilo; 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; 20 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 25 por vía intravenosa o por vía oral a ratas Wistar macho o hembra. 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
5 horas. La determinación cuantitativa de las sustancias en las muestras de ensayo se realiza en plasma mediante muestras patrón, que se ajustan en el plasma. Las proteínas contenidas en el plasma se separan mediante precipitación con acetonitrilo. A continuación se separan las muestras mediante HPLC en un equipo 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, EEUU)
10 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.

15 e) **Determinación de la actividad con endotoxinemia (*in vivo*)**

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
20 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
25 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.

5 **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/H₂O 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.

20 **C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos:

25 **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.

- 5 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

- 10 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:

- 15 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.

- 20 Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

Preparación:

- 25 Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora 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
5 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.

10 Solución i.v.:

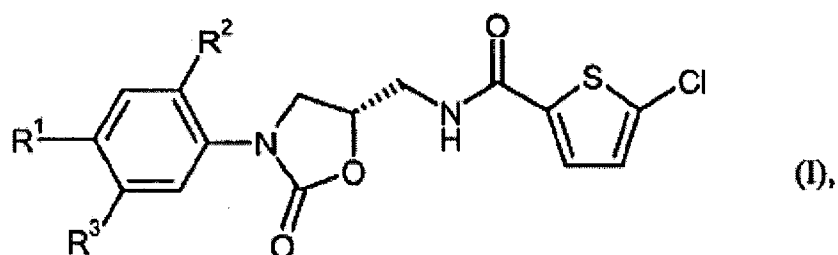
Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se
15 esteriliza 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

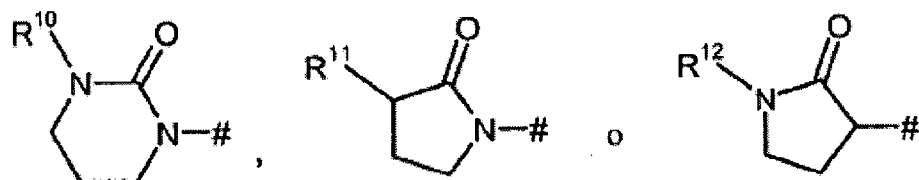
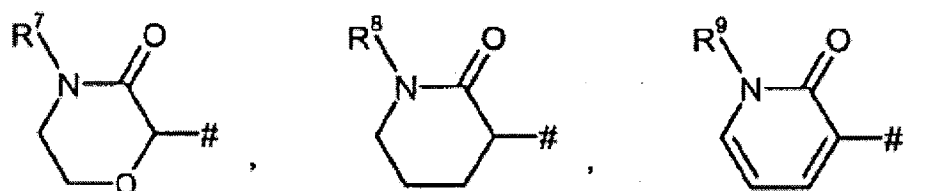
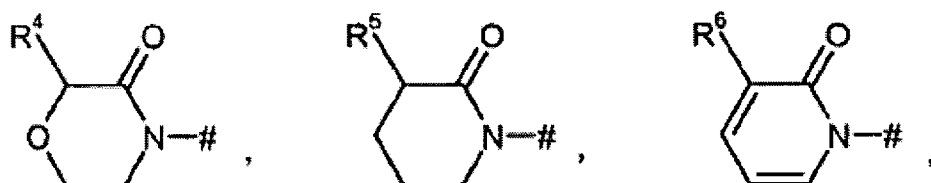
5

1. Compuesto de fórmula



en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



10

en donde

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

5 en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,

R⁵ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o cicloalquil C₃-C₆-oxi,

10 en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,

R⁶ representa hidrógeno, hidroxí, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o cicloalquil C₃-C₆-oxi,

15 en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,

R⁷ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,

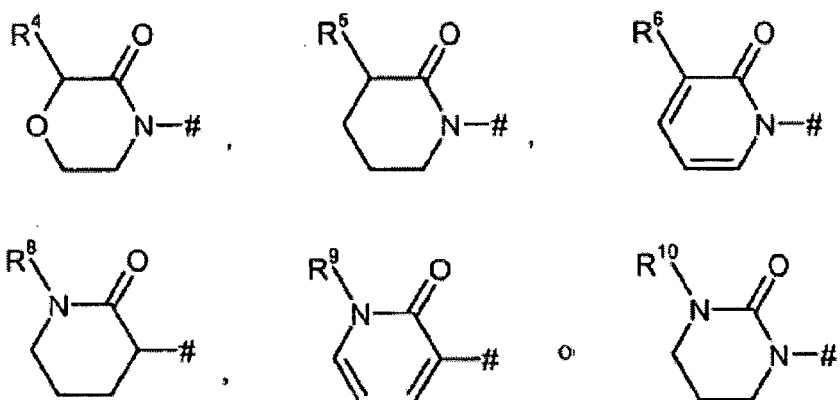
20 en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,

25 en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,

- en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- 5 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- 10 R¹¹ representa hidrógeno, hidroxil, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o cicloalquil C₃-C₆-oxi,
en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- 15 R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxil, alcoxi C₁-C₃ y cicloalquil C₃-C₆-oxi,
- R² representa flúor, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,
- R³ representa hidrógeno, cloro, metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o metoximetilo,
- 20 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque
R¹ representa un grupo de fórmula



en donde

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁴ representa hidrógeno,

5 R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,
en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un
sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido
por hidroxilo y alcoxi C₁-C₃,

10 R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,
en el que alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con un
sustituyente, seleccionándose el sustituyente del grupo constituido
por hidroxilo y alcoxi C₁-C₃,

15 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente,
seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxilo y
alcoxi C₁-C₃,

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente,

seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí y alcoxí C₁-C₃,

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆,
en el que alquilo C₂-C₃ puede estar sustituido con un sustituyente,
seleccionándose el sustituyente del grupo constituido por hidroxí y alcoxí C₁-C₃,

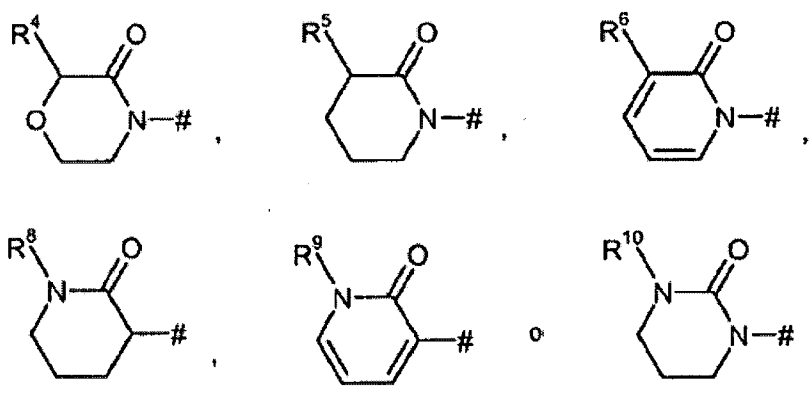
R² representa flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno, metilo o metoximetilo,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

3. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque

R¹ representa un grupo de fórmula



en donde,

es el punto de unión al anillo de fenilo,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, hidroxí o hidroximetilo,

R⁶ representa hidrógeno, metilo, hidroximetilo, 2-hidroxiet-1-ilo o 2-

hidroxiet-1-oxi,

R⁸ representa hidrógeno o metilo,

R⁹ representa hidrógeno o metilo,

R¹⁰ representa metilo, etilo o 2-hidroxiet-1-ilo,

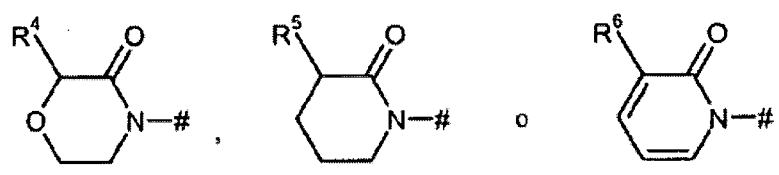
5 R² representa flúor o cloro,

R³ representa hidrógeno o metilo,

o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado
10 porque

R¹ representa un grupo de fórmula



en donde

es el punto de unión al anillo de fenilo,

15 R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa hidrógeno, hidroxí o hidroximetilo,

R⁶ representa hidroximetilo o 2-hidroxiet-1-oxi,

R² representa flúor o cloro,

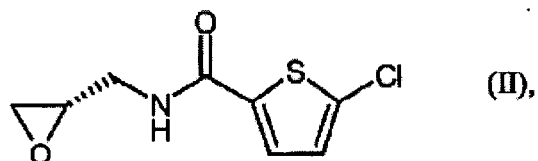
R³ representa hidrógeno o metilo,

20 o una de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales.

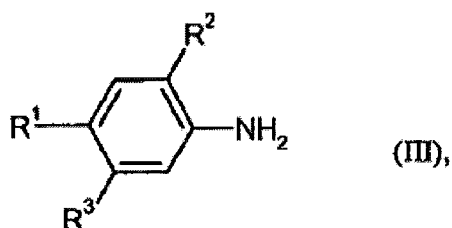
5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una
de sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales según la reivindicación 1,

caracterizado porque

[A] se hace reaccionar un compuesto de fórmula

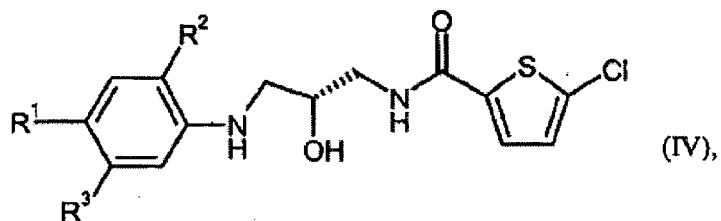


en la primera etapa con un compuesto de fórmula



5

en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1,
dando un compuesto de fórmula

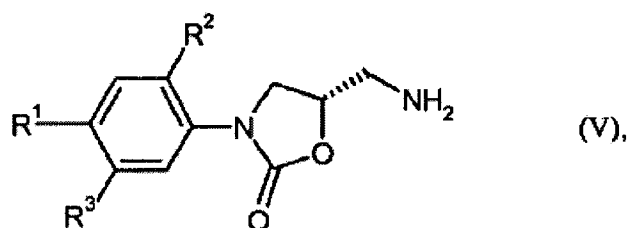


en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1,

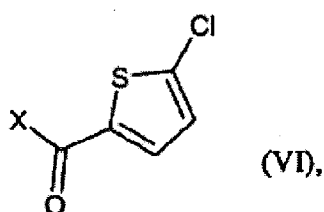
10 y en la segunda etapa se cicla en presencia de fosgeno o equivalentes de
fosgeno dando un compuesto de fórmula (I)

o

[B] se hace reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula



5 en la que

X representa halógeno, preferiblemente bromo o cloro, o hidroxilo.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento
y/o profilaxis de enfermedades.

10

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la
preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de
enfermedades.

15 8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la
preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de
enfermedades tromboembólicas.

9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para

impedir la coagulación sanguínea in vitro.

10. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico,
5 farmacéuticamente adecuado.
11. Medicamento que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con otro principio activo.
- 10 12. Medicamento según la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.
13. Procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas en humanos y animales usando una cantidad
15 anticoagulatoriamente efectiva de al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, un medicamento según una de las reivindicaciones 10 a 12 o un medicamento obtenido según la reivindicación 7 u 8.
14. Procedimiento para impedir la coagulación sanguínea in vitro,
20 caracterizado porque se añade una cantidad anticoagulatoriamente efectiva de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.
15. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión
25 pulmonar.

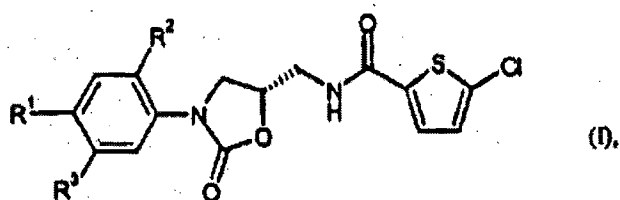
16. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disfunción séptica de
5 órgano, fallo séptico de órgano y fallo de múltiples órganos, síndrome disneico agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda (ALI), choque séptico, DIC ("coagulación intravascular diseminada") y/o del fallo séptico de órgano.

17. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para uso
10 en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tromboembólicas.

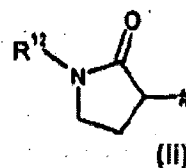
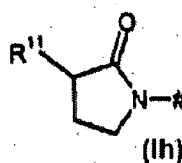
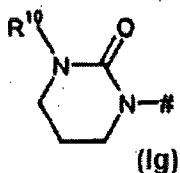
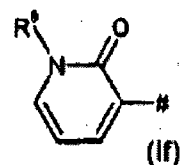
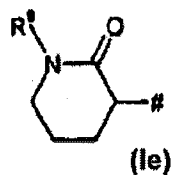
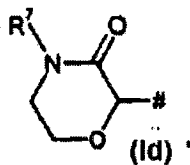
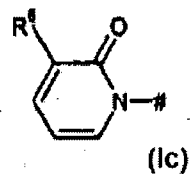
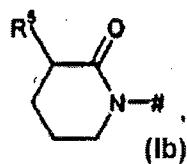
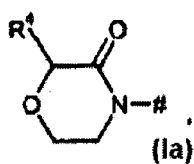
OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

Resumen

La presente invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas de fórmula (I), 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. Fórmula (I) con R' = fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) o (Ii).



con R' =



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,616

FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2009

Este recibo debe ser utilizado
únicamente para trámites de
la Ley 102 de 1993, artículo 13
PCT/EP 2008/004564

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144718- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 16:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 218

***** CONSIGNACION

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

***** CONCEPTO *****

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. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144718- -00000-0000

Fecha: 2009-12-17 16:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,611
 FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2009

Mario Delgado Echeverry y Hijos Ltda.
 PCT/EP 2008 / 004564
 Expediente:

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
MARIO DELGADO ECHEVERRY	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130514145	30/11/2009	13,319,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-144718- -00000-0000

NIT : 80017601

Fecha: 2009-12-17 16:04:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 218

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,617
FECHA : NOVIEMBRE 30 DE 2009

Pct/ep 2009/004564

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

AB 26725

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
Corresponsalia a Nivel Mundial

MDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores – Marcas y Patentes

1632 6 275
N + DP

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 types 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 Intellectual property, being empowered to present and withdraw objections, to present appeals, to request testimonies, to receive documents, to pay legal fees, to approve 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
DNI

Madrid
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 (Firmante 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 le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo lo anterior certifica. Dado y firmado en Madrid el

Notario Público.

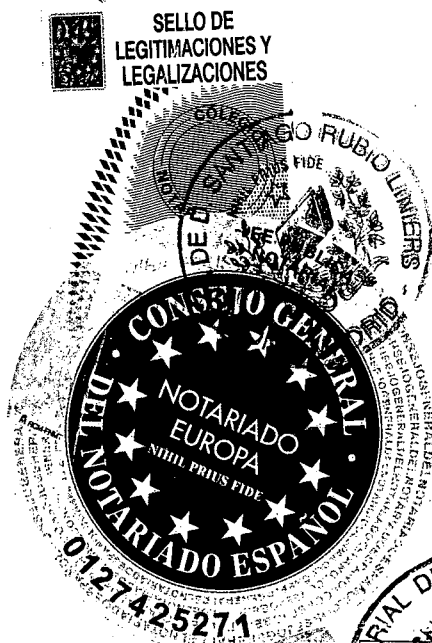
Autenticarlo ante Notario
Notarial y refrendarlo por



.../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.=.

[Handwritten signature of Santiago Rubio Liniers]



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

1. Pais: *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

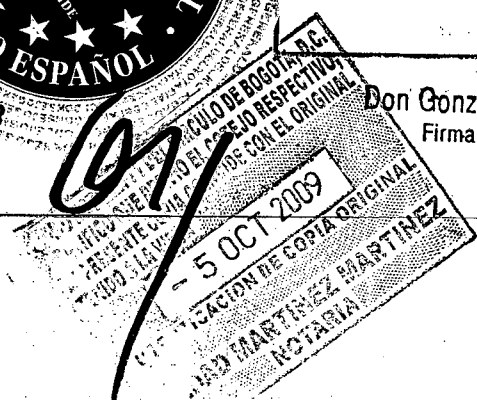
En Madrid 6. El *29 JUL. 2008*

7. Por el Decano del Colegio Notarial de Madrid

Con el número *55758*

9. Sello/timbre: 10. *[Handwritten signature]*

Don Gonzalo de la Mata Posadas
Firma delegada del Decano



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) **RÖHRIG, Susanne; HÄRTER, Michael; GNOTH, Mark, Jean; VON DEGENFELD, Georges; DITTRICH-WENGENROTH, Eike; BUCHMÜLLER, Anja; ALLERHEILIGEN, Swen; PERZBORN, Elisabeth; GERDES, Christoph; SCHLEMMER, Karl-Heinz; AKBABA, Metin**

(74) Apoderado:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

10 2007 028 320.4

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/EP08/004564**

(87)

Publicación internacional

Fecha: **24 - 12 - 08** Fecha (dd/mm/aa)

N° publicación: **WO 2008/155034 A1**

(54) Título:

OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

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): **RÖHRIG, Susanne; HÄRTER, Michael; GNOTH, Mark, Jean; VON DEGENFELD, Georges; DITTRICH-WENGENROTH, Eike; BUCHMÜLLER, Anja; ALLERHEILIGEN, Swen; PERZBORN, Elisabeth; GERDES, Christoph; SCHLEMMER, Karl-Heinz; AKBABA, Metin**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad (31) **No. Prioridad** 32) **Fecha** (33) **País**

10 2007 028 320.4

20/06/2007

DE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **20-01-10**

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **07-06-08**

No. de solicitud **PCT/EP08/004564**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **24 - 12 - 08**

No.Publicación: **WO 2008/155034 A1**

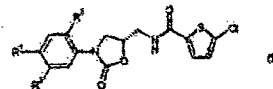
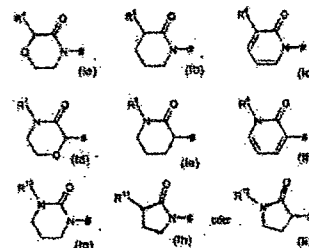


Fig. 1



(54) Título: OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO

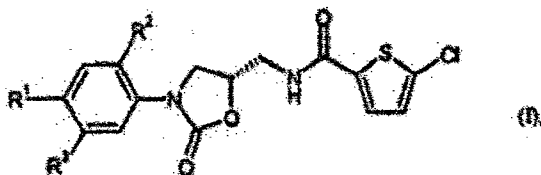
(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas de fórmula (I), a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de enfermedades tromboembólicas. Fórmula (I) con R' = fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) o (Ii).

CONTINUA AL RESPALDO

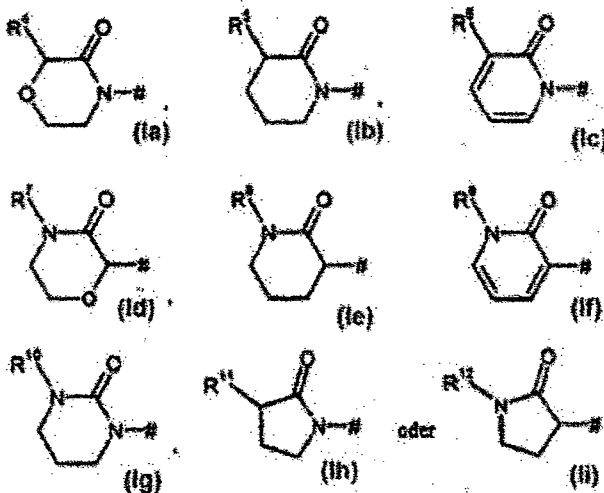
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 10 2007 028 320.4	(32) Fecha 20/06/07	(33) País DE
		(72) Inventor(es) RÖHRIG, Susanne; HÄRTER, Michael; GNOTH, Mark, Jean; VON DEGENFELD, Georges; DITTRICH-WENGENROTH, Elke; BUCHMÜLLER, Anja; ALLERHEILIGEN, Swen; PERZBORN, Elisabeth; GERDES, Christoph; SCHLEMMER, Karl-Heinz; AKBABA, Metin (74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite 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/EP08/004564		(87) Publicación Internacional Fecha: 24-12-08 Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2008/155034 A1	
(54) Título: OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDAS Y SU USO			

Resumen:

La presente invención se refiere a nuevas oxazolidinonas sustituidas de fórmula (I), 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. Fórmula (I) con R' = fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) o (Ii).



mit R' =



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-144718-00000-0000

Fecha: 2009-12-17 18:04:24
Fila: 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 218



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

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 INVENCION 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 ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
DELGADO VILLEGAS JAIME EDUARDO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 144718
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/004564
	Fecha inicio fase nacional	20/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	01840

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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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 Única No.10 de 2001.

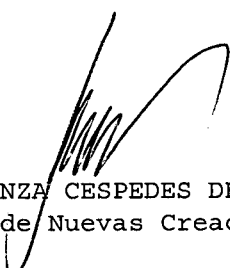
Continúa en la página siguiente...

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Radicación No.: 9 144718


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 FEB. 2010
adpall