



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

04003298

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.**

04003298

54 **TÍTULO**

**Oxazolidinonas Substituidas para
Terapia de Combinación**

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K 3/422

71 **SOLICITANTE**

Bayer Healthcare AG

DOMICILIO

**Leuerkusen, República Federal de
Alemania**

74 **APODERADO**

**Emilio ferrero código N°
1092**

22 **BOGOTÁ, D. C.,**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04 003208 00

ETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0403208 0000000 Folios: 427 n
Fecha (REC): 2004-01-19 17:43:47
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2800 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO 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 HEALTHCARE AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania

Dirección: D-51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania
Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax:: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Alexander STRAUB**
Moospfad 30,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

3. **Josef PERNERSTORFER**
Alsenstr. 19,
42103 Wuppertal,
República Federal de Alemania

5. **Jens POHLMANN**
Kronenstr. 14,
42285 Wuppertal,
República Federal de Alemania

7. **Karl-Heinz SCHLEMMER**
Wildsteig 22a,
42113 Wuppertal,
República Federal de Alemania

2. **Thomas LAMPE**
Briller Str. 48,
42105 Wuppertal,
República Federal de Alemania

4. **Ellsabeth PERZBORN**
Am Tescher Busch 13
42327 Wuppertal
República Federal de Alemania

6. **Susanne RÖHRING**
Buschstr. 20,
45276 Essen
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/08237

Fecha: 07 de junio de 2002

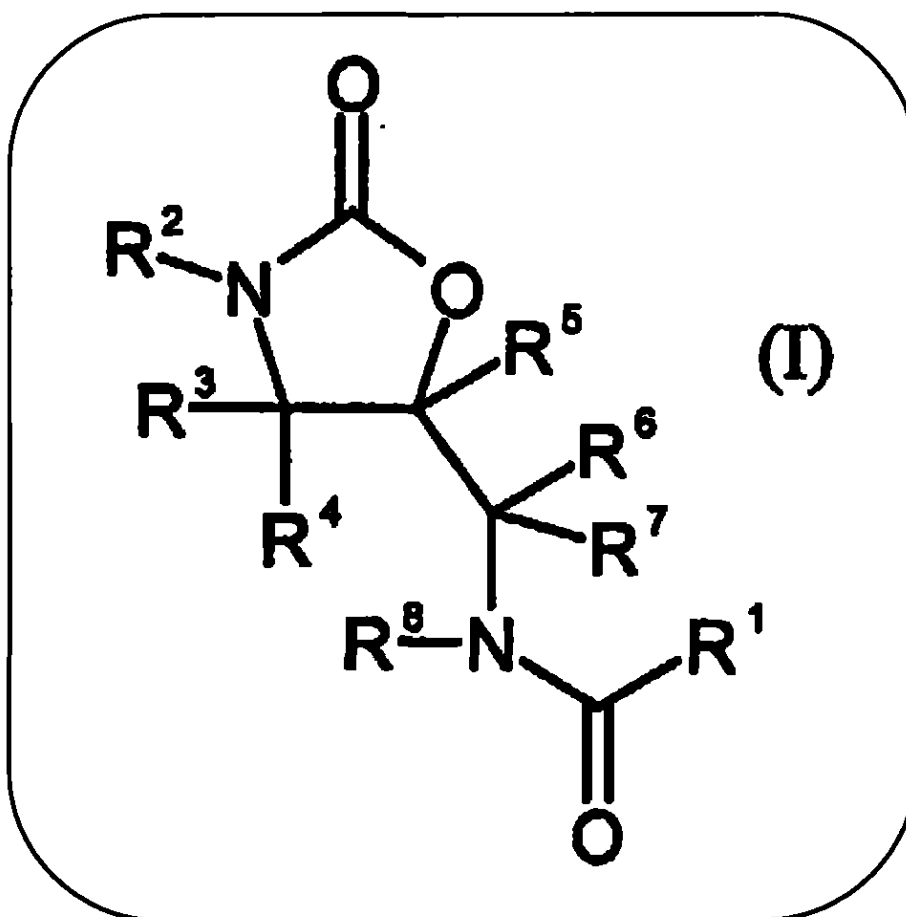
Publicación Internacional No. WO 03/000256 A1

Fecha: 03 de enero de 2003

6	Título (54) OXAZOLIDINONAS SUBSTITUIDAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN			2
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/422</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>20 de junio de 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>101 29 725.4</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04 - 2.391</u> Fecha: <u>13 de enero de 2004</u>			
10	Anexos:			
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.			
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.			
☐	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 efectuado por la IPEA.			
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.			
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.			
☐	De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.			
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.			
☐	Arte final 12x12			
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.			
☐	Otros			

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000256 A1

not SK

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/422, 31/435 // (A61K 31/435, 31/422)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06237

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juni 2002 (07.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 29 725.4 20. Juni 2001 (20.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESellschaft (DE/DE); 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Teacher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). POHLMANN, Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE). RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen (DE). SCHLEMMER, Karl-Helz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESellschaft; 51368 Leverkusen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

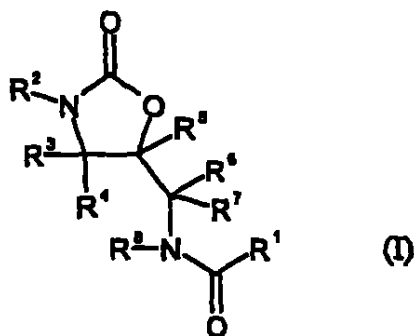
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE



(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of thrombo-embolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 03/000256 A1

WO 03/000256 A1



CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(15) Informationen zur Berichtigung:

siehe PCT Gazette Nr. 06/2003 vom 6. Februar 2003, Sec-
tion II

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten

Fassung:

6. Februar 2003

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

Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der
5 Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des
10 Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa
15 inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
20 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
25 thromboembolischen Erkrankungen.

Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and
30 stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen,

um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer anti-thrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.

Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

5

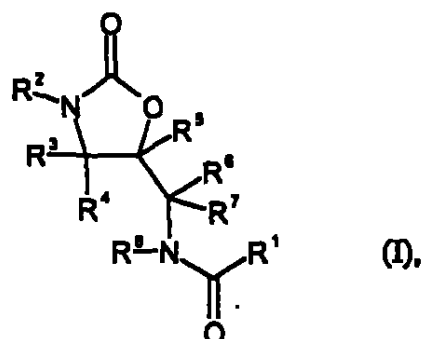
B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

10 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.

15

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)

20



in welcher:

25 R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

R^2 für einen beliebigen organischen Rest steht;

5 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C_1-C_6) -Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R^1 für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C_1-C_6) -Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C_3-C_7) -Cycloalkyl; (C_1-C_6) -Alkoxy; Imidazoliny; $-C(=NH)NH_2$; Carbamoyl; und Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkyl-aminocarbonyl,

20 R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30 wobei:

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₃-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; (C₁-C₄)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

5 und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ oder -COR³³ bedeuten,

wobei

20 R^{33} (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5

R¹ für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach

10

R² für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

15

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

20

D-M-B-,

wobei:

25

der Rest „A“ für (C₆-C₁₄)-Aryl, vorzugsweise für (C₆-C₁₀)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-,
 5 -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C₁-C₆)-Alkanoyl; (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-Hetero-arylcarbonyl; (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR²⁷; -SO₂R²⁷;
 15 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl,

wobei (C₁-C₆)-Alkyl und (C₃-C₇)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR²⁷;
 20 -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25 R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

30 R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-

- 9 -

gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

5 R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl oder
10 -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ bedeuten,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen

15 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

R^1 für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C₁-C₈)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C₁-C₈)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vor-
25 zugsweise Fluor, substituiert sein kann,

25

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 10 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-
 gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-
 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-,
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von
 20 Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-
 Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy;
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

25

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-
 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe
 von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)₂(NR²⁷R²⁸) und
 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

30

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R^{27} , R^{28} und R^{29} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten
5 und/oder

R^{27} und R^{28} bzw. R^{27} und R^{29} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,
10 und

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,
15

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen
20

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
25

worin

R^1 für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl,
30

R^2 für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,
 A-M-,
 5 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
 B-M-,
 B-M-B-,
 10 D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
 15 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO₂ und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
 20 Reihe S, SO, SO₂ und O enthält;
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C₁-C₃)-Alkanoyl; (C₆-C₁₀)-Arylcarbonyl; (C₅-C₆)-Heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-Alkyl; und Cyclopropyl,
 30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C₁-C₄)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) und -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

5

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10

R²⁷, R²⁸ und R²⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

15

R²⁷ und R²⁸ bzw. R²⁷ und R²⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C₁-C₄)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-Aminoalkyl, Di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

25

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5 R^1 für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

R^2 für D-A- steht:

10 wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine
15 Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

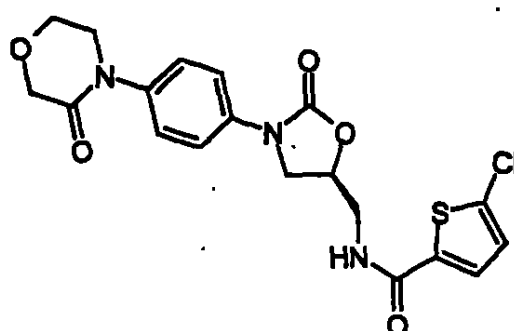
20 die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

25 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden

30 Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

5 Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

10

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als
15 antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

20

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

25

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren

jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

10 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

15 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methytpiperidin.

25 Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind

30

Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

10

(C₁-C₈)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkyl bevorzugt ist.

15

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl, Alkanoylalkyl, Amino-alkyl oder Alkylaminoalkyl.

20

(C₃-C₇)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₃-C₅)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

30

(C₂-C₆)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

5

(C₁-C₈)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxy-

10 gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₄)-Alkoxy bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl und Alkoxy-carbonyl.

15

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit

20 jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino und N-t-Butyl-N-methylamino.

(C₁-C₆)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen

25 wie z.B. (C₁-C₅)-Alkanoyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl und (C₁-C₃)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyl bevorzugt ist.

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

- 5 (C₃-C₇)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 10 (C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₁-C₃)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

15

- 20 (C₆-C₁₄)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C₆-C₁₀)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C₆-C₁₀)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

- 25 (C₅-C₁₀)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridaziny, Pyraziny, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazoly, Imidazoly, Thiazoly, Oxazoly oder Isoxazoly, Indoliziny, Indoly,
- 30

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C₅-C₁₀)-Heteroarylcarbonyl.

10

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO₂, N, NO (N-Oxid) und/oder Q steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15

20

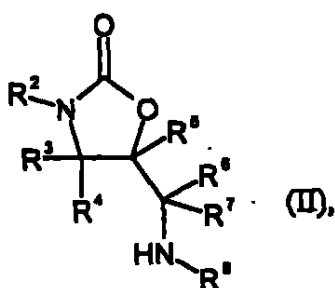
Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

25

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

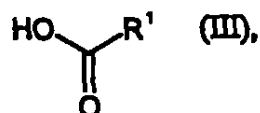
30



in welcher

5 die Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

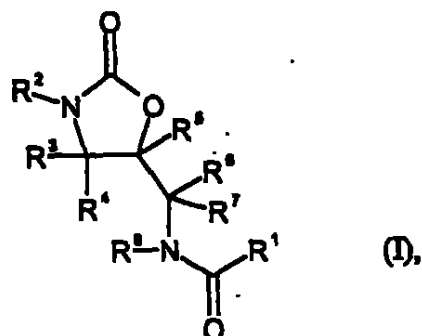
der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



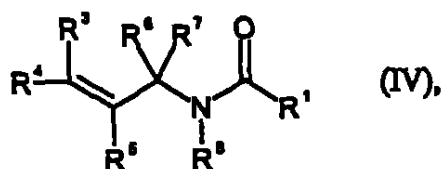
in welcher

5 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



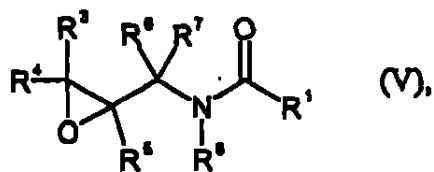
15

in welcher

die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 die Reste R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

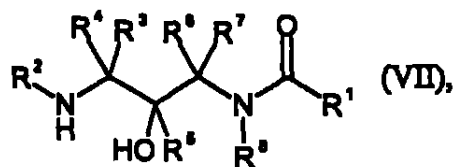


15 in welcher

der Rest R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

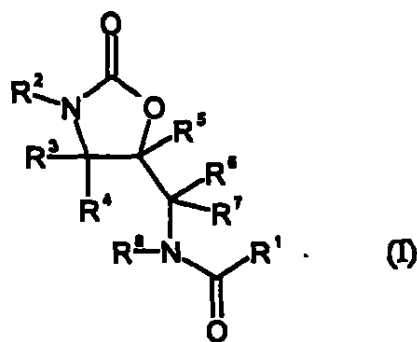


in welcher

25 die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder
5 Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R^2 einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder
20 mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

und/oder

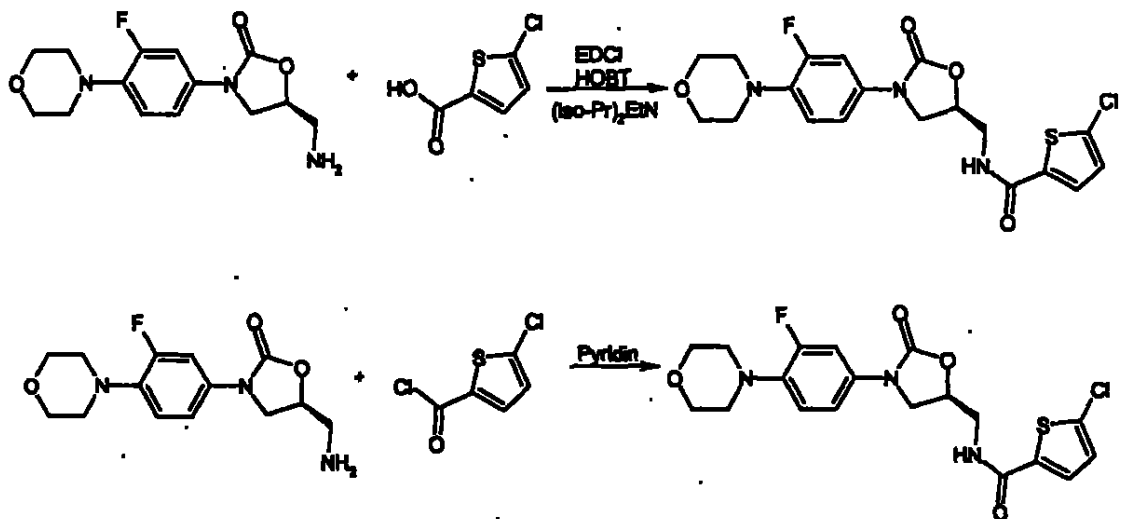
25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30

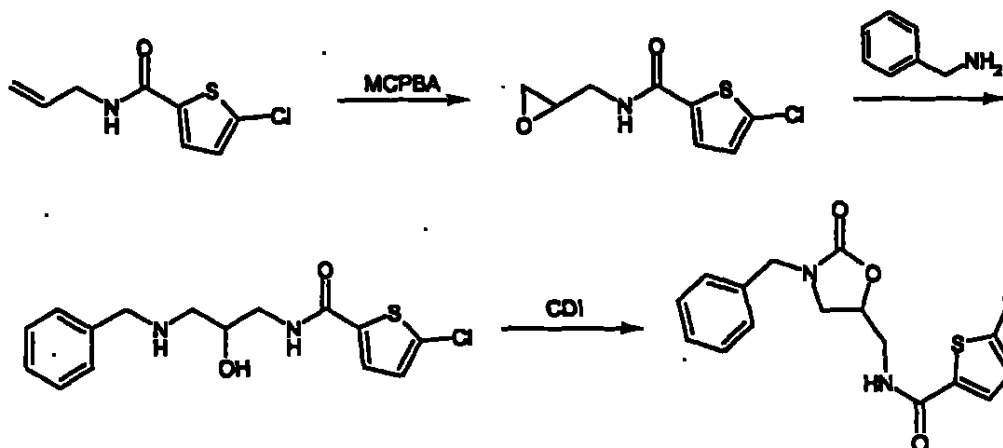
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



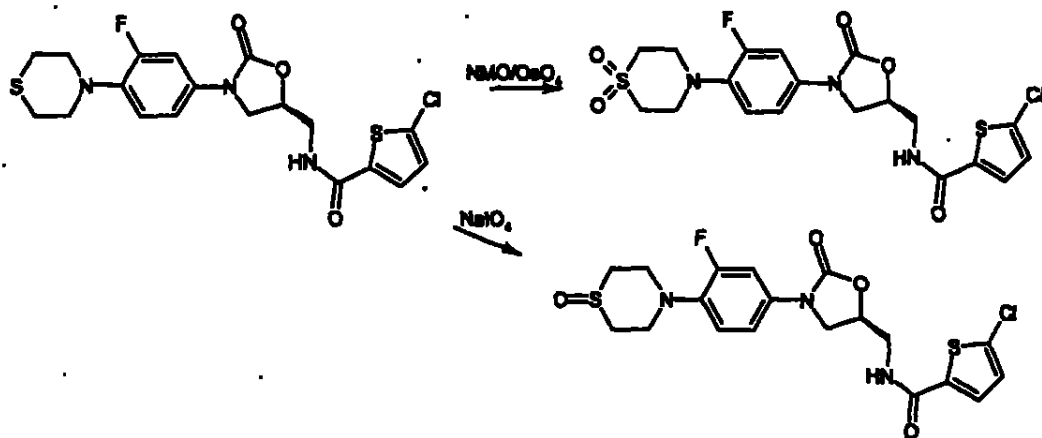
5

[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

10



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder

Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

5

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

10

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflusstemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummetaperiodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

20

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

25

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

30

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.
5 Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere
10 die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

15 Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Prophylaxe und/oder
20 Behandlung von arteriellen Thrombosen und Embolien bei koronaren Herzerkrankungen, cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen geeignet. Die Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika sind darüber hinaus insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung
25 venöser Thrombosen und Lungenembolien geeignet.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

- Zur Prophylaxe und/oder Behandlung arterieller Gefäßerkrankungen ist eine Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Lipidsenkern, insbesondere mit HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor, US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), oder mit Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren, wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril, Perindopril; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan, Temisartan; β -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol, Timolol; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin, Terazosin; Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid; Dihydralazin; Calciumkanalblockern wie beispielsweise Verapamil, Diltiazem oder Dihydropyridin-Derivaten wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) oder Nitrendipin (Bayotensin); 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), geeignet.
- Das pharmakotherapeutische Ziel der Behandlung einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den von der Ischämie betroffenen Myokardbezirken. Zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist daher insbesondere eine Kombinationstherapie eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Koronartherapeutika, insbesondere mit β -Adrenozeptor-Antagonisten; ACE-(Angiotensin-Converting Enzym)-Inhibitoren; A-II-(Angiotensin II)-Rezeptor-

Antagonisten; Nitropräparaten wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat, Glyceroltrinitrat; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken; Calciumkanalblockern geeignet. Die Mehrzahl dieser Verbindungen werden auch zur Therapie des Hochdrucks eingesetzt.

5

Um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu öffnen, hat sich die thrombolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase oder Urokinase bewährt. Die alleinige Verabreichung von Plasminogen-Aktivatoren verhindert aber nicht ein weiteres Wachstum des Thrombus. Hohe Dosen von Plasminogen-Aktivatoren können zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten. Die kombinierte Gabe von einem Thrombolytikum mit einem Oxazolidinon der Formel (I) zur Öffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen bei koronarer Herz-
erkrankung, transienten ischämischen Attacken, Hirnschlag, peripheren arteriellen
Verschlusskrankungen und Lungenembolien verhindert ein weiteres Wachstum des
Thrombus durch die Hemmung der Thrombinbildung und vermindert somit das
Risiko eines erneuten Verschlusses. Darüber hinaus kann bei einer Kombina-
tionstherapie mit einem Thrombolytikum und einem Oxazolidinon der Formel (I) die
therapeutisch erforderliche Dosis des Thrombolytikums herabgesetzt werden, was zu
einer Verringerung der Blutungskomplikationen führt und damit einen erheblichen
Vorteil gegenüber der Monotherapie darstellt.

10
15
20

Oxazolidinone der Formel (I) können auch in Kombination mit anderen anti-
koagulatorisch wirksamen Substanzen (Antikoagulantien) zur Prophylaxe und/oder
Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen
Erkrankungen gegeben werden. Die Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der
Formel (I) insbesondere mit Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH)
wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin,
Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin oder direkten Thrombin-Inhibitoren wie
beispielsweise Hirudin führt zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung.

25
30

Oxazolidinone der Formel (I) können darüber hinaus auch in Kombination mit plättchenaggregationshemmenden Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Bei einer Endothelläsion kommt es zur Wandhaftung und Aktivierung von Blutplättchen und zur gleichzeitigen Stimulierung der Blutgerinnung. Dies führt zur Entstehung von plättchen- und fibrinhaltigen Thromben wobei die Plättchen zur Stabilisierung des Fibringerüstes beitragen (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, Seite 1151-1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Die gleichzeitige Hemmung der Blutgerinnung und der Plättchenaggregation führt daher zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung. Für die Kombinationstherapie geeignet sind insbesondere Kombinationen eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern wie beispielsweise Aspirin, Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix); Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten; (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban.

Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topical oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.
- 10

- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 100 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.
- 15

- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, von der Art des Applikationsweges, der Art und Schwere der Erkrankung, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann beispielsweise im Falle der Applikation größerer Mengen empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.
- 20
- 25

- Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
- 30

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

- 5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer
10 Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

- 15 Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

Beispiele

A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

5 1. Physiologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I)

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

10

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das

15

1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

20

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

25

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

30

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO.

5 Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

10

a.2) Bestimmung der Selektivität

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

25

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9

30

abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)

b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

Beispiel	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

5

b.2) Arteriell Thrombose-Modell (Ratte)

10

15

20

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metalrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu

Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)

5

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

20

2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel (I)

a) In vivo Untersuchungen in einem Ratten-Thrombosemodell

25

Unter Narkose wurde bei Ratten (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) die Arteria carotis freipräpariert. Ein mit einer wässrigen 10%igen FeCl₃-Lösung (gelöst in 1N wässrige Salzsäure) getränktes Stück Filterpapier wurde vorsichtig unter das freipräparierte Gefäß geschoben, entsprechend der von Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269-280, 1990) beschriebenen Methode. Nach 3 Minuten wurde das Stück Filterpapier entfernt. Die Arteria carotis wurde nach 15 Minuten entnommen, der Thrombus

30

5 abgelöst und sofort gewogen. Die Tiere (10 Ratten pro Gruppe) waren mit 1 mg/kg jeweils der einzelnen Wirkstoffe (Oxazolidinon der Formel (I) bzw. Kombinationswirkstoff) oder mit der Kombination von 1 mg/kg Oxazolidinon der Formel (I) und 1 mg/kg Kombinationswirkstoff vorbehandelt worden. Die Tiere der Kontrollgruppe waren mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt worden. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test berechnet. Als statistisch signifikante Wirkung werden Werte mit $p < 0.05$ angesehen (Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

10

Tabelle 2: Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit einem Plättchenaggregationshemmer

Verminderung des Thrombusgewichts nach oraler Behandlung mit		
Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Kombination der Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg] mit Clopidogrel [1mg/kg]
22 %	28 %	39 %
kein Effekt ($p > 0.05$)	kein Effekt ($p > 0.05$)	Wirkung ($p < 0.05$)

15 Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird mit der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) wie der Verbindung aus Beispiel 44 mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel eine synergistische Wirkung erzielt, d.h. beide Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der Einzeldosierung waren beide Verbindungen bei der untersuchten Dosis unwirksam. Die Kombination beider Verbindungen führte
20 dagegen zu einer signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einer plättchenaggregationshemmenden Substanz kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

B Herstellungbeispiele**Ausgangsverbindungen**

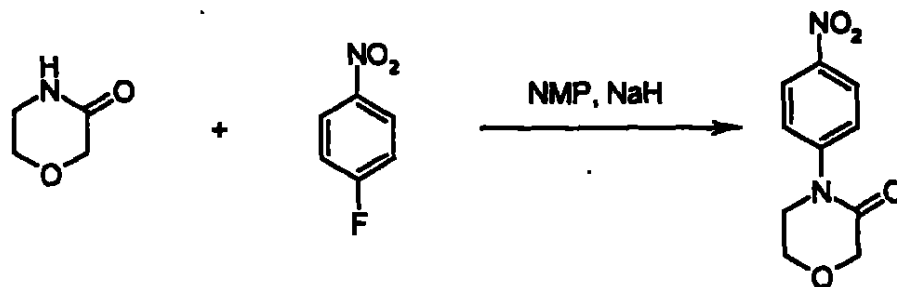
5 Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483 beschrieben.

10 Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).

1. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol

20



25 In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtem-

peratur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgeführt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,49 (s, 2 H, CH₂CO), 7,61 (d, 2 H, ³J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, ³J=8,95 Hz, CHCH)
MS (r.L%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

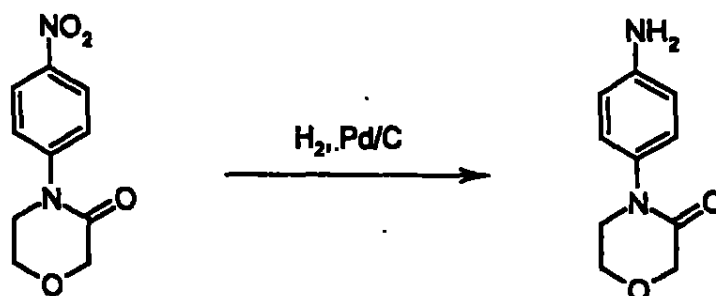
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin



In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,67 (m, 2 H, CH₂CH₂), 3,99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4,27 (s, 2 H, CH₂CO), 6,68 (d, 2 H, ³J=8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, ³J=8,71 Hz, CHCH)

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

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin

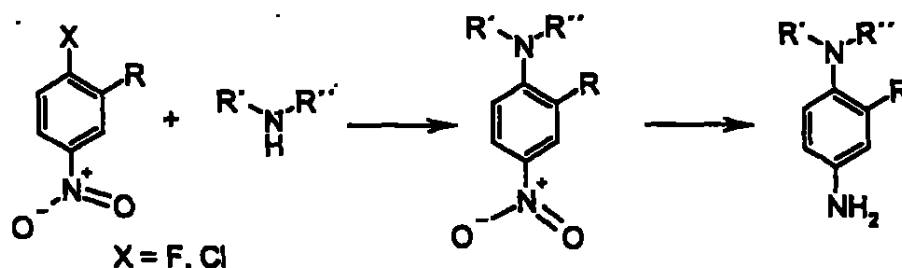
4-(N-Piperidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C geführt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit
5 Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel
10 (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium
15 auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck geführt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

20 Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit
25 Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

30 Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

III-1. Tert-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinatMS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.**III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.**III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**10 MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.**III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);15 HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.**III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

20

III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanolMS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.**III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

25

III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat30 MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

III-9. 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinylmethanolMS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

5

III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);10 HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

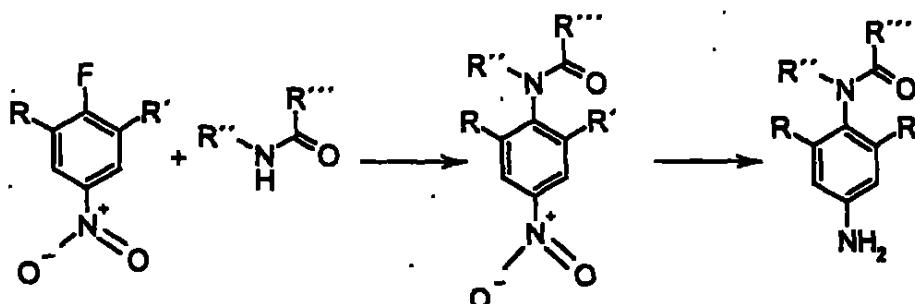
15

III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilinMS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

20

III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamidMS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.**III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin**25 MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);30 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion



5

Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

10

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

15

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann

20
25

durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min

10

IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.54 min.

IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon

15

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.96 min.

IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon

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

20

HPLC (Methode 4): rt = 0.71 min.

IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitril

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

HPLC (Methode 4): rt = 1.85 min.

25

IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon

ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

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

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

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

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

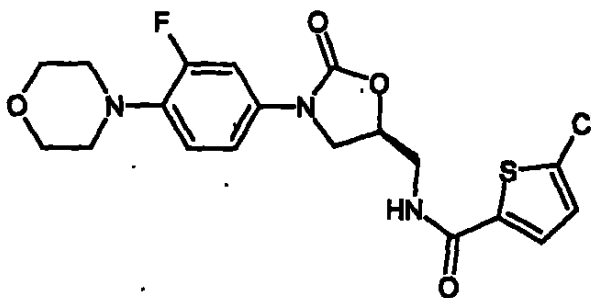
Synthesebeispiele

Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

Beispiel 1

Herstellung von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBT) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

15

20

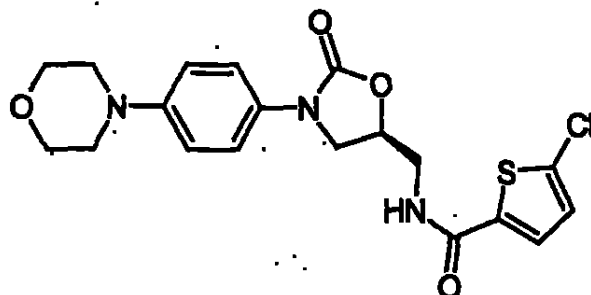
R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

5 **Beispiel 2**

5-Chloro-N-(((5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



10 wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbammat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

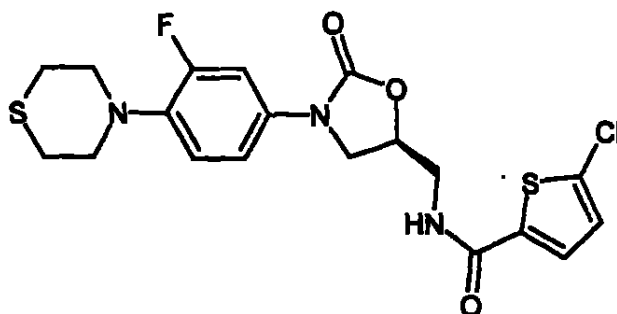
Smp.: 198°C;

IC₅₀-Wert = 43 nM;

15 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

Beispiel 3

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



20

wird analog aus ~~aus~~ (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

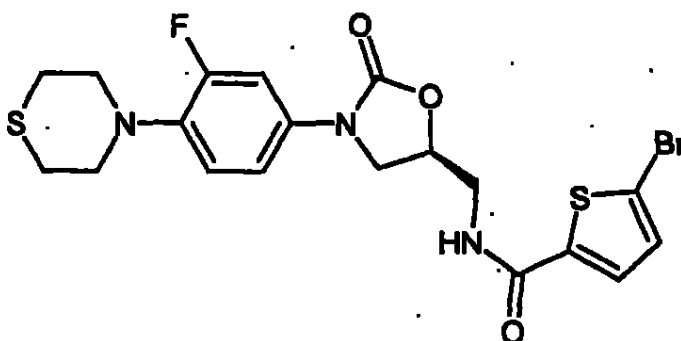
Smp.: 193°C;

5 Ausbeute: 82 %;

R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

Beispiel 4

10 5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

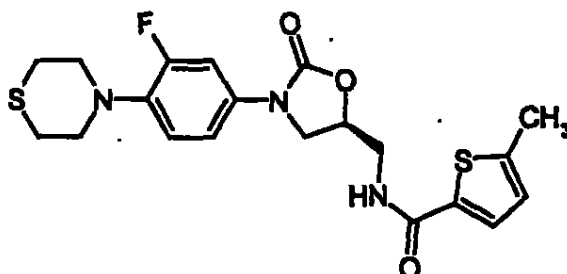


wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

15 Smp.: 200°C.

Beispiel 5

20 N-({(5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-methyl-2-thiophencarboxamid

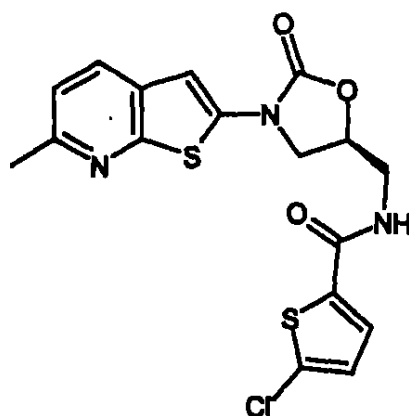


wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

Beispiel 6

- 5 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

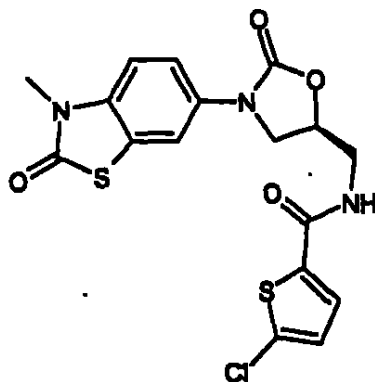


- 10 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

Beispiel 7

- 15 **5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

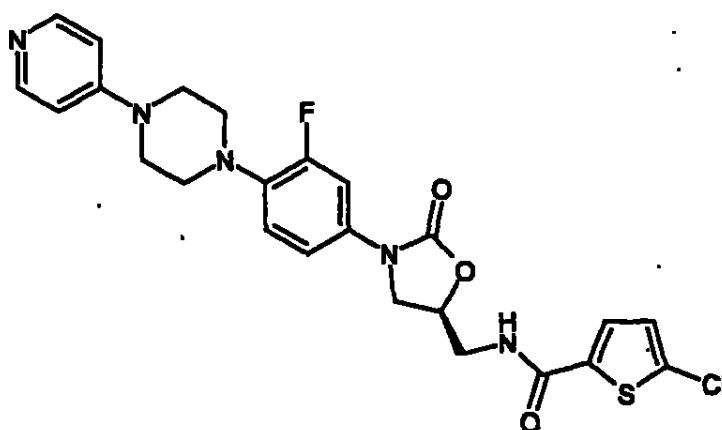


wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

5 **Beispiel 8**

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



10

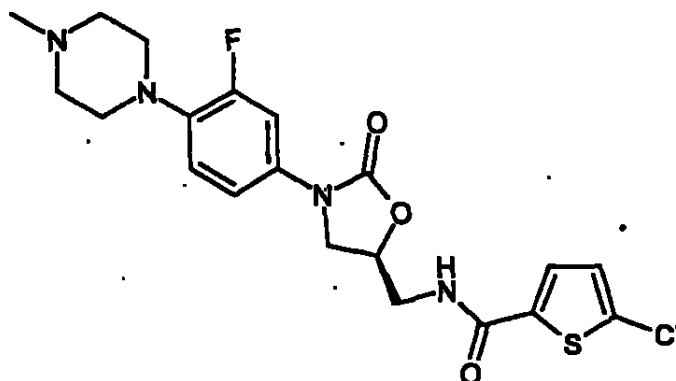
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

15

Beispiel 9

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



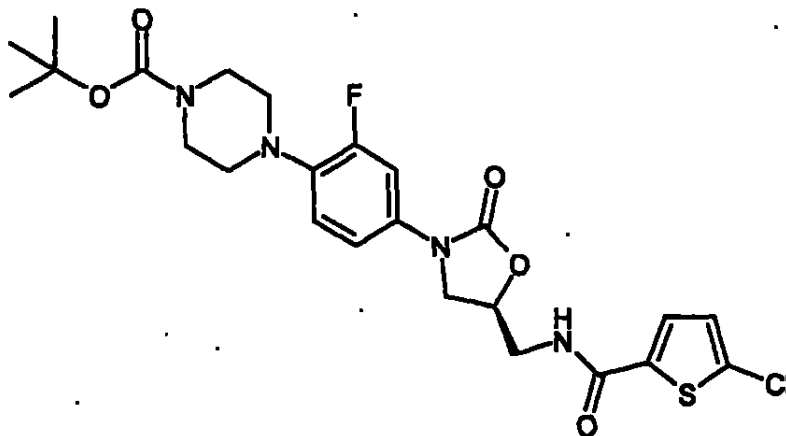
5

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

10

Beispiel 10

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



15

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

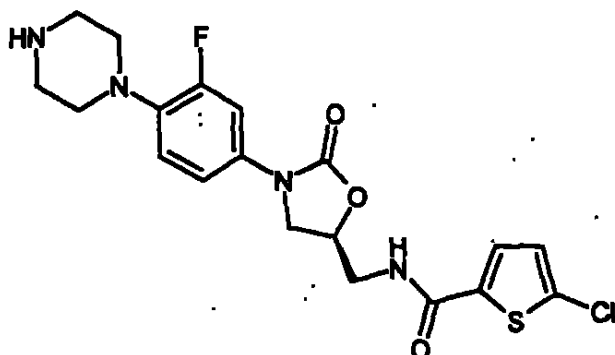
Smp.: 184°C;

5 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

Beispiel 11

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamid

10



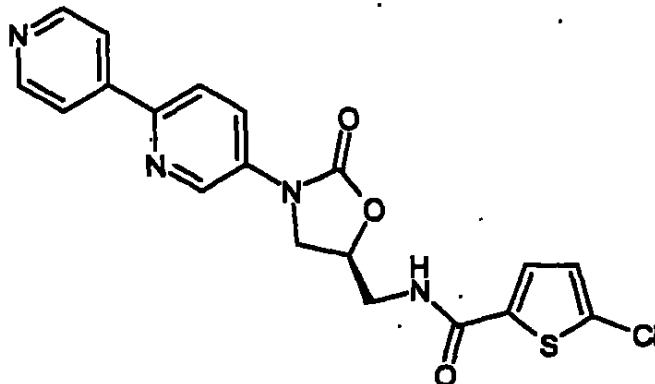
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

15 IC_{50} -Wert = 140 nM;

¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Beispiel 12

5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

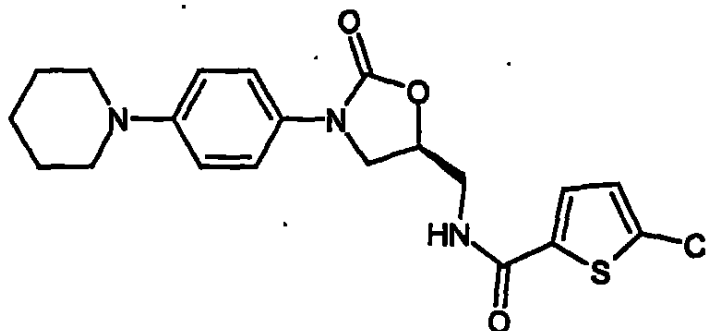
R_f (SiO₂; Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

10

Beispiel 13

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



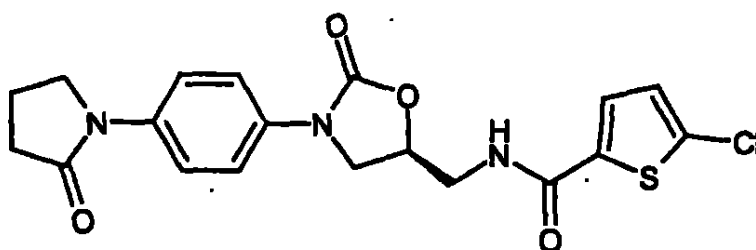
15 wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

R_f (SiO₂, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

Beispiel 17

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert $IC_{50} = 4$ nM auf (Testmethode für den IC_{50} -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;

R_f -Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.6 (t, 2H), 3.77-3.85 (m, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H).

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

5 4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ und verdampft
10 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter
15 Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbammat hinzu. Anschließend
20 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz
25 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem R_f -Wert (SiO_2 , Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

5 3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

10

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in
15 einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C geführt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol)
20 Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft.

25

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16
30 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N-(3-Dimethylamino-

propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

- 5 Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 18

- 15 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

20

IC₅₀=40 nM;

Smp.: 216°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

Beispiel 19

- 25 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

30

IC₅₀=270 nM;

Smp.: 181°C;

R_f-Wert (SiO₂, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

5 **Beispiel 36**

5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

10 ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.* 1948, 70, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC₅₀: 1.26 µM

15 **Beispiel 37**

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

20 ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.* 1977, 66, 1204):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC₅₀: 33 nM

Beispiel 38

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

5 ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI): m/z (%) = 486 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.07 (100).

IC₅₀: 2 μ M

10

Beispiel 39

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

15 ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.10 (100).

IC₅₀: 0.84 μ M

20

Beispiel 40

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (L.K. Khanna *et al.* *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1619):

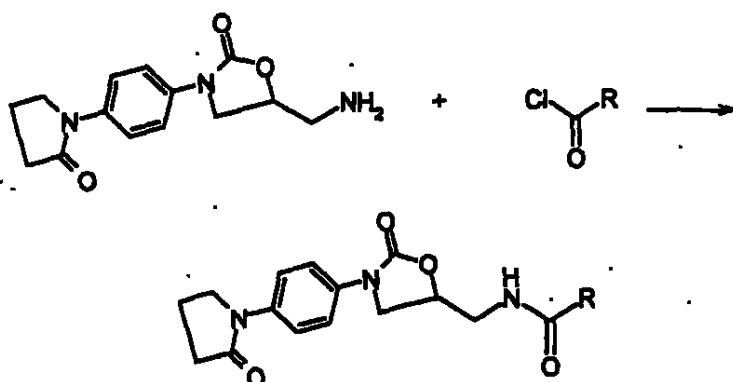
25

MS (ESI): m/z (%) = 444 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.22 (100).

IC₅₀: 90 nM

Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.



5

Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq.) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

Beispiel 41

N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-carboxamid

20

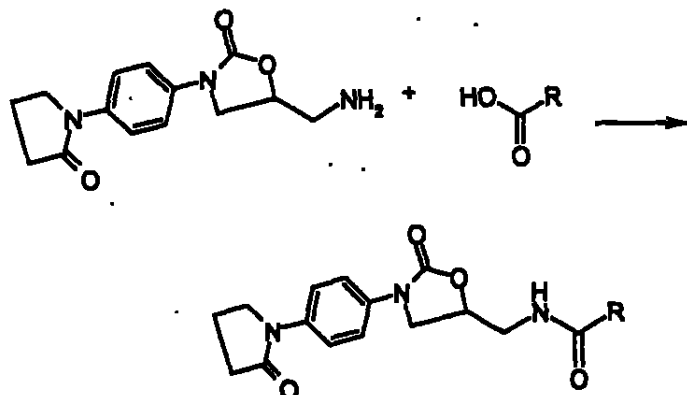
LC-MS (Methode 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS: r_t (%) = 3.04 (100).

IC₅₀: 1.3 μ M

25

Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren



5

Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca. 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit Dichlormethan) und das Filtrat eingeeengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 42

5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

20

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

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC₅₀: 0.16 μ M

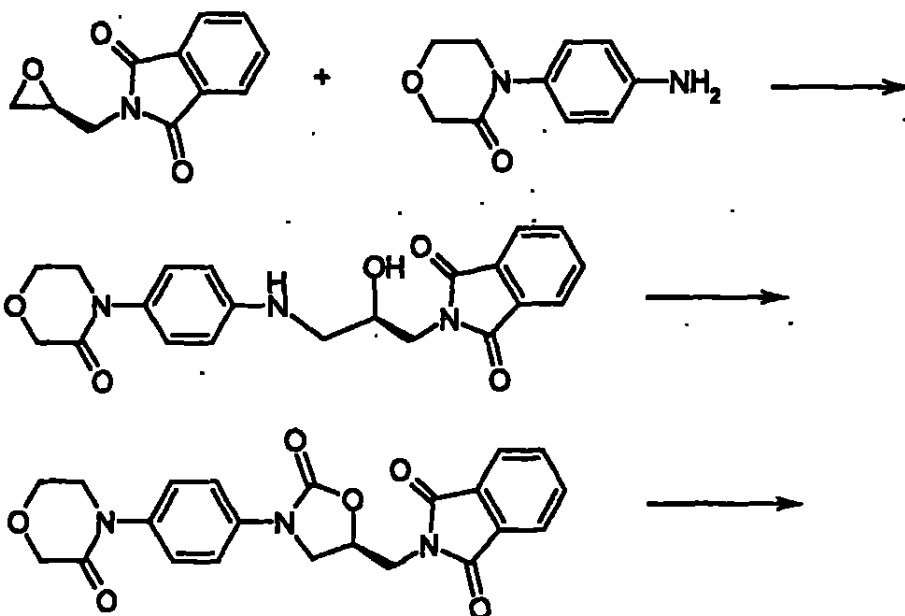
Beispiel 43

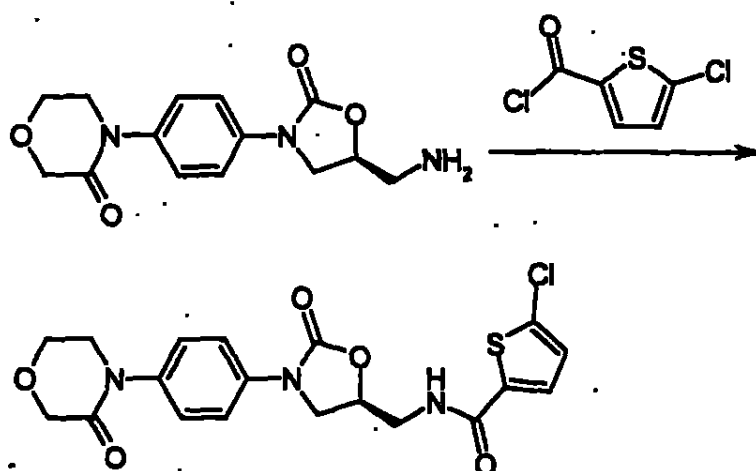
5-Bromo-N-((2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);
LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).
IC₅₀: 0.014 μ M

Beispiel 44

- 10 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**





a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dion:

5

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingedunstet und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-

10

15

Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

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

20

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.34 (100).

b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion:

5 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h geführt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C
10 geführt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

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

15 HPLC (Methode 4): π (%) = 3.37 (100).

c) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:

20 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

25

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur geführt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige
30 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das gewünschte

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([*M*+H]⁺, 100, Cl-Muster);

HPLC (Methode 2): *rt* (%) = 3.60 (100);

10 [*α*]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC₅₀: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

15 **Beispiel 45**

5-Methyl-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

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

20 HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.65 (100).

IC₅₀: 4.2 nM

Beispiel 46

25 **5-Bromo-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

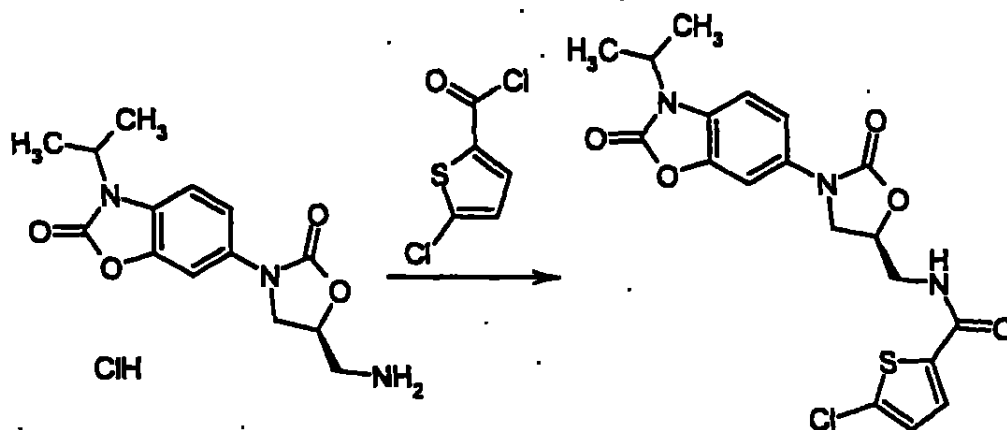
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([*M*+H]⁺, 100, Br-Muster);

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 0.3 nM

Beispiel 47

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



5

200 mg (0.61 mmol) 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.

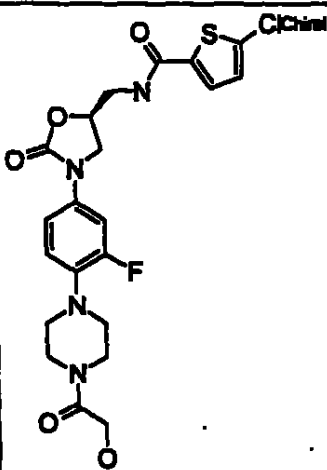
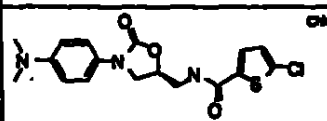
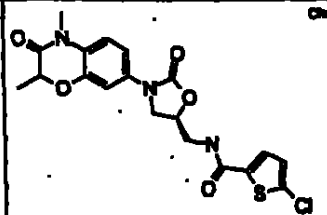
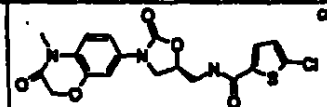
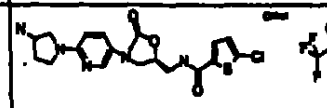
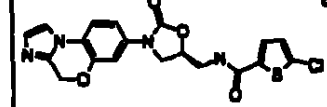
10

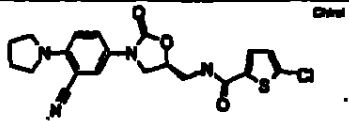
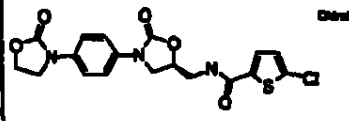
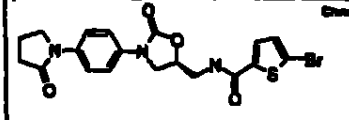
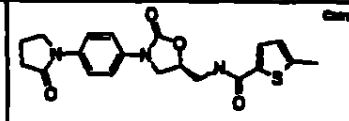
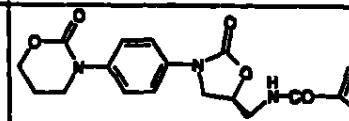
MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

15

HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

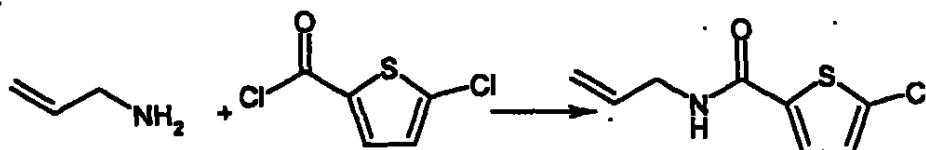
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [µM]
54	 aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)	221	0,13
55	 aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	256	0,04
56	 aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	218	0,004
57	 aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	226	0,58
58	 aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)	228-230	

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

5 **Beispiel 20**

Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid



- 10 Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch
- 15 Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

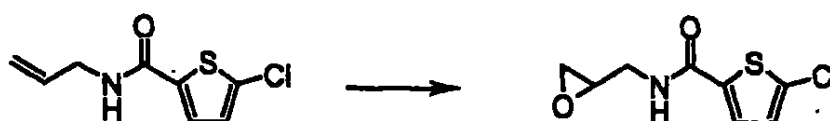
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 219 ($\text{M}+\text{NH}_4$, 100), 202 ($\text{M}+\text{H}$, 32);

HPLC (Methode 1): t_r (%) = 3.96 min (98.9).

20 **Beispiel 21**

Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



- 25 Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf

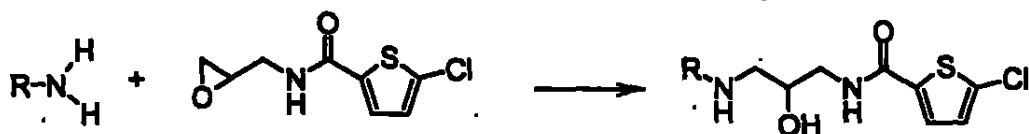
Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH_4): m/z (%) = 253 ($\text{M} + \text{NH}_4$, 100), 218 ($\text{M} + \text{H}$, 80);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

- 10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



15

Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

20

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 22

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.87 min (97.9).

Beispiel 23

10 ***5*-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.04 min (100).

15 **Beispiel 24**

***5*-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.12 min (100).

20

Beispiel 25

***5*-Chloro-*N*-{3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.60 min (95.4).

Beispiel 26

5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

Beispiel 58

- 10 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

Beispiel 59

- 20 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbamate**

Ausgehend von *N-tert*-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin:

- MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

- 25 **Beispiel 60**

***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbamate**

- 30 Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.57 (97).

Beispiel 61

5 **5-Chloro-N-(3-[[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

R_f (Essigester): 0.25.

15

Beispiel 62

(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

ausgehend von Anilin:

20 MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 311 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.79 (100).

Beispiel 63

25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI): m/z (%) = 410 ([M+H]⁺, 50), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.58 (100).

30

Beispiel 64

***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamid:

MS (ESI): m/z (%) = 408 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.77 (100).

Beispiel 65

10 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

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

15 HPLC (Methode 4): rt = 3.31 min.

Beispiel 66

5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

20

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

25

Beispiel 67

Tert.-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl]-amino}phenyl}-L-prolinat

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.40 min.

Beispiel 68

1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl-4-piperidincarboxamid

5

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

Beispiel 69

10 1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl-3-piperidincarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

15

Beispiel 70

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

Beispiel 71

25 1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl-L-prolinamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 72

5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.43 min.

Beispiel 73

- 10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.49 min.

15 **Beispiel 74**

Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino}phenyl}-2-piperidincarboxylat

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 3.02 min.

Beispiel 75

- 25 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.48 min.

Beispiel 76

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).

HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

Beispiel 77

10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino]propyl)-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

15 **Beispiel 78**

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino]propyl)-2-thiophencarboxamid

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

Beispiel 79

5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxy-propyl)-2-thiophencarboxamid

25

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

Beispiel 80

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 3.37 min.

Beispiel 81

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.86 min.

- 15 **Beispiel 82**

5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 3.10 min.

Beispiel 83

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.49 min.

Beispiel 84

5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 85

- 10 **5-Chloro-N-(3-[[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholiny)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min.

- 15 **Beispiel 86**

N-(3-[[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholiny)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 87

- 5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[3-methoxy-4-(4-morpholiny)phenyl]amino]propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.32 min.

Beispiel 88

N-(3-([3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

Beispiel 89

- 10 **N-(3-([3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Beispiel 90**

5-Chloro-N-(3-([3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 91

5-Chloro-N-(3-([3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

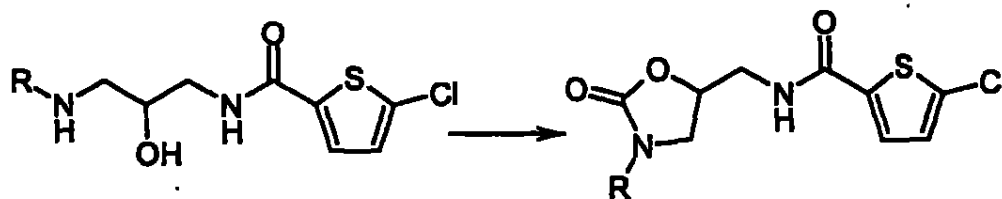
Beispiel 91a**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

5 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

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

HPLC (Methode 4): r_t = 2.66 min.

10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

20

25 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 27***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

5 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

Beispiel 28**5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid**

10

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.13 min (100).

Beispiel 2915 **5-Chloro-*N*-{[3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

20

Beispiel 30**5-Chloro-*N*-{[3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

Beispiel 92

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbammat**

5 ausgehend von Beispiel 58:

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.51 (98.5).

Beispiel 93

10 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbammat**

ausgehend von Beispiel 59:

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

15 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.41 (100).

Beispiel 94

***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylcarbammat**

20

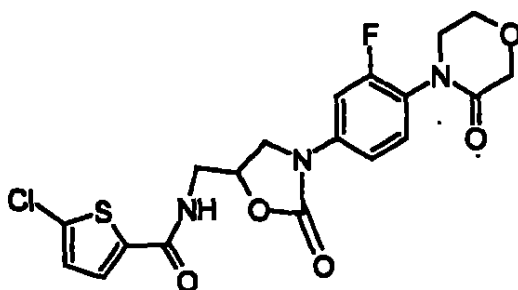
ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.97 (100).

Beispiel 95

5-Chloro-N-((3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5

260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-(3-((3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl)-amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan
10 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

15 *NMR* (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ= 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

Beispiel 96

20 **5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI): *m/z* (%) = 359 ([M+Na]⁺, 71), 337 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.39 (100).

25 IC₅₀: 2 μM

Beispiel 97

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

5 ausgehend von Beispiel 63:

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

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.89 (100).

IC₅₀: 1.4 nM

10 **Beispiel 98**

N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

ausgehend von Beispiel 64:

15 MS (ESI): m/z (%) = 456 ($[M+Na]^+$, 55), 434 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.05 (100).

IC₅₀: 50 nM

Beispiel 99

20 **N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

25

Beispiel 100

5-Chloro-N-(2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

Beispiel 101

- 10 **Tert-butyl-1-(4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

- 15 **Beispiel 102**

1-(4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-4-piperidincarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

Beispiel 103

- 25 **1-(4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

Beispiel 104

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

Beispiel 105

- 10 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

Beispiel 106

5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

Beispiel 107

- 25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

Beispiel 108

Ethyl 1-(4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-2-piperidinecarboxylat

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);
HPLC (Methode 5): t_r = 4.35 min.

Beispiel 109

- 10 5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.98 min.

- 15 **Beispiel 110**

5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 4.63 min.

Beispiel 111

- 25 5-Chloro-N-[(3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): t_r = 2.56 min.

Beispiel 112

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)]-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

Beispiel 113

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

15 **Beispiel 114**

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

Beispiel 115

5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

Beispiel 116

5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

Beispiel 117

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

- 15 **Beispiel 118**

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

Beispiel 119

- 25 **5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

Beispiel 120

N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

Beispiel 121

10 **5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

15 **Beispiel 122**

N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

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

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

Beispiel 123

N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

25

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

HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

Beispiel 124

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

Beispiel 125

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

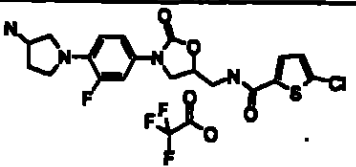
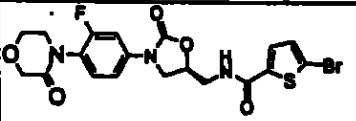
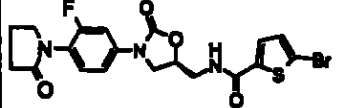
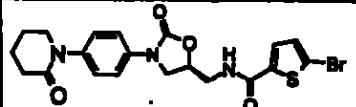
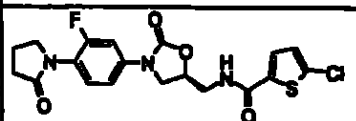
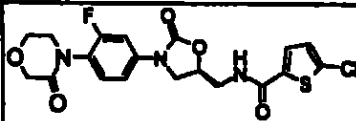
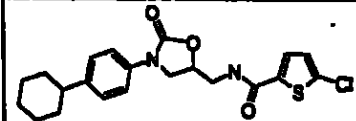
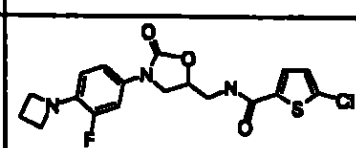
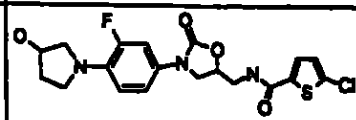
15 **Beispiel 125a**

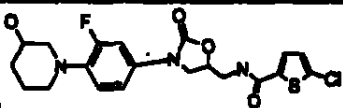
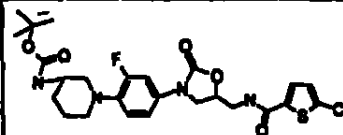
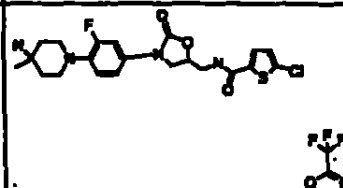
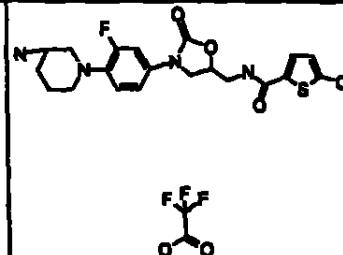
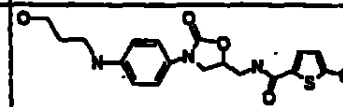
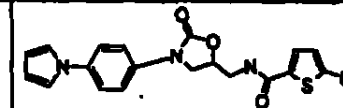
5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

25

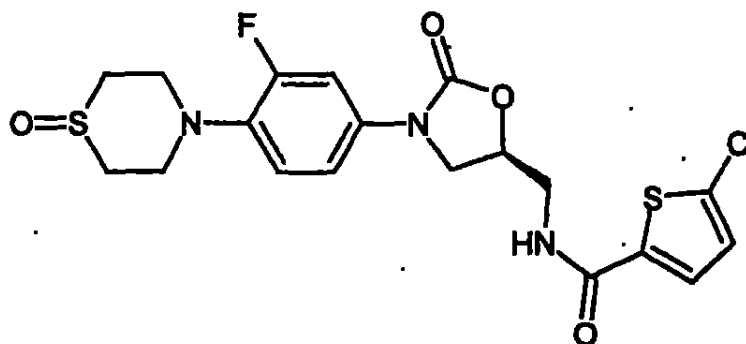
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC ₅₀ [μM]
134	 aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong,L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

Beispiel 14

- 5 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



- 10 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid** (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperiodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperiodat
- 15 wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

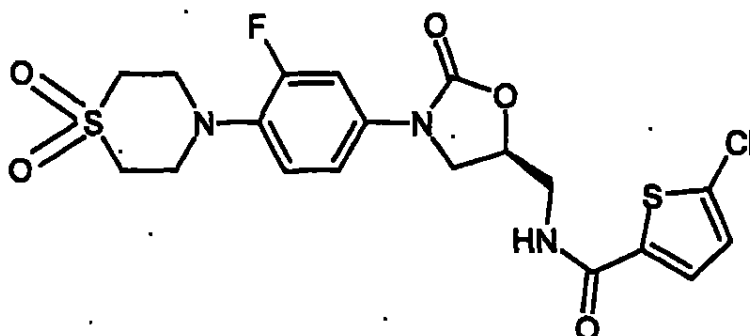
R_f (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

- 20 IC₅₀-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 15

Darstellung von 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5

Man versetzt 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 238°C;

$$R_f(\text{Toluol/Essigester 1:1}) = 0.14 \text{ (Edukt} = 0.46\text{):}$$

IC₅₀-Wert = 210 nM;

20 MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl-Muster.

Beispiel 16

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid

5 wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

10 Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten

15

Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin geführt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

20

Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) geführt und dann im Vakuum eingeeengt.

25

Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung

30

gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 31:

N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid

10

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

Beispiel 32:

15 **5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

20

Beispiel 33:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

Beispiel 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

5 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

Beispiel 35:

10 **N-[(3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

15 **Beispiel 140**

5-Chloro-N-[(3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

20 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 141

5-Chloro-N-[(3-[4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

Beispiel 142

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 143

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

- 15 **Beispiel 144**

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
20 HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

Beispiel 145

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);
HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

Beispiel 146

N-((3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid

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

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

Beispiel 147

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

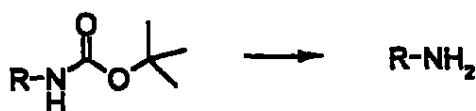
MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.84 min

15 Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von BOC-Aminoschutzgruppen:

Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):

20



25 Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Tri-
fluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung ent-
fernt und die Mischung ca. 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung ein-
geengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan
oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogen-
carbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird
30 mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat

getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

Beispiel 148

***N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.68 (98).

IC₅₀: 2.2 μ M

Beispiel 149

***N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 93:

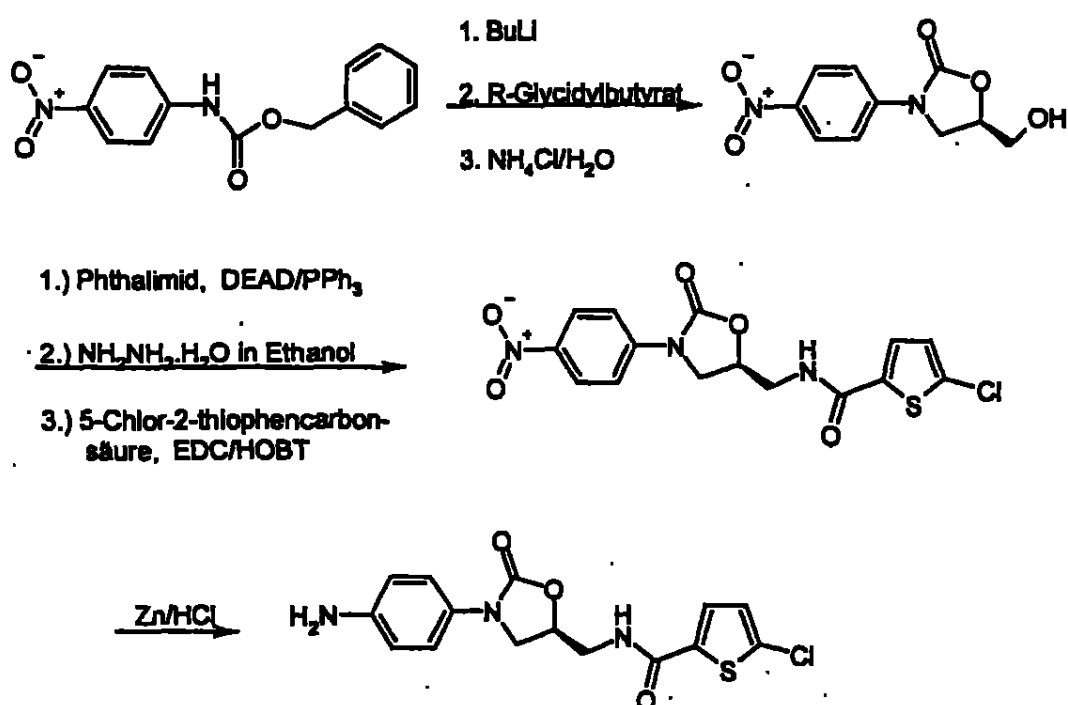
MS (ESI): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.50 (100).

IC₅₀: 2 μ M

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305, 1979; Chem. Abstr. 90, 186926):

- 107 -

**Beispiel 150**

5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid

ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): r_t (%) = 3.56 (97).

IC_{50} : 2 μM

Beispiel 151

5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 ($\text{M}+\text{H}$, 100);

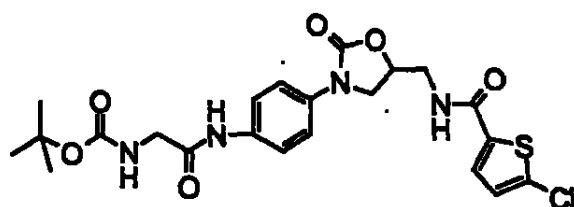
HPLC (Methode 3): r_t (%) = 2.99 (100).

IC_{50} : 2 μM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

5 **Beispiel 152**

5-Chloro-N-({3-[4-(N-*tert.*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

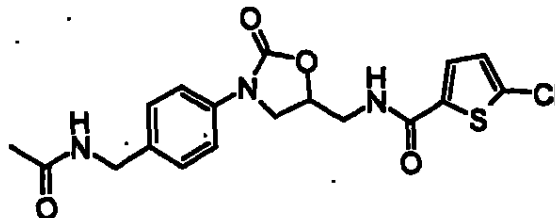


10

- Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H₂O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) N-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH₂Cl₂ (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol)
- 15 N-{{3-[4-Aminophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);
- MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 526 (M+NH₄, 100);
- 20 HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

Beispiel 153

***N*-[(3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



5

Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml, 0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

10

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

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.78 (97).

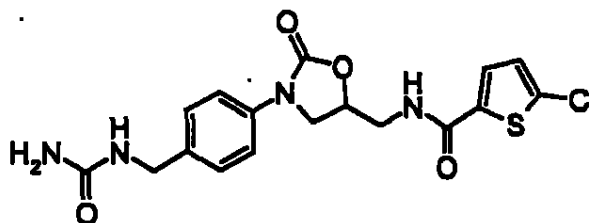
15

IC₅₀: 0.6 μM

Beispiel 154

***N*-{[3-(4-{[(Aminocarbonyl)amino]methyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

20



Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-({3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in

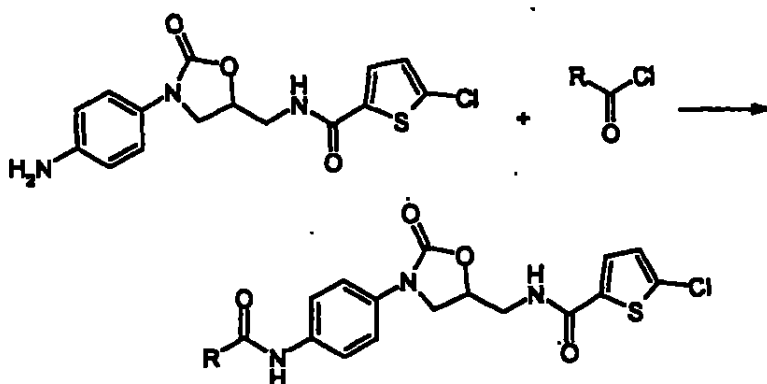
1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht geführt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),

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

5 HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC₅₀: 1.3 μ M

10 **Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



15 Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenen-

20 falls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 155

N-({3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid

- 5 LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);
LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.25 (100).
IC₅₀: 1.2 μ M

Beispiel 156

- 10 ***5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid***

- LC-MS: m/z (%) = 462 (M+H, 100);
LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.87 (100).
15 IC₅₀: 1.3 μ M

Beispiel 157

5-Chloro-N-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

- 20 LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);
LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.39 (100).
IC₅₀: 0.73 μ M

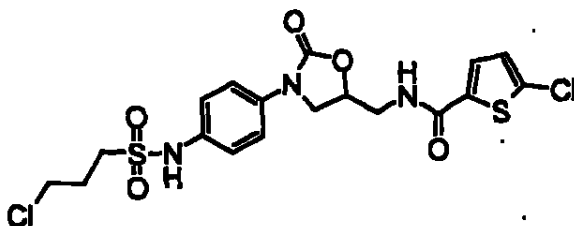
Beispiel 158

N-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid

- LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).
30 IC₅₀: 0.46 μ M

Beispiel 159

5-Chloro-N-[[3-(4-[(3-chloropropyl)sulfonyl]amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid



5

Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) N-[[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

15

LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

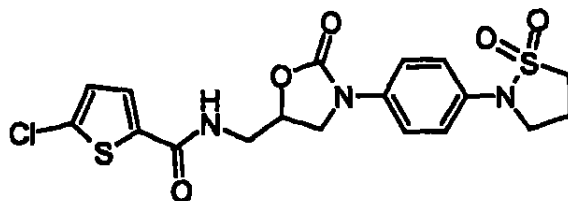
LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.82 (91).

IC₅₀: 1.7 µM

20

Beispiel 160

5-Chloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid



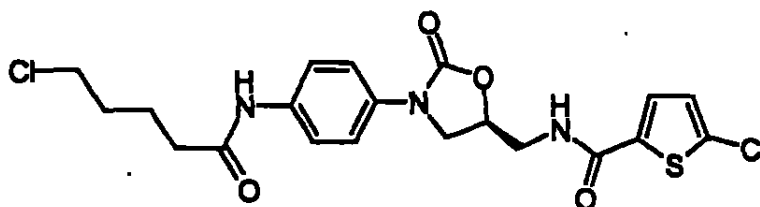
5

Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-N-({3-[4-({(3-chloropropyl)sulfonyl}amino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird
10 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie),
MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100);
15 LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90).
IC₅₀: 0.14 µM

Beispiel 161

5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

20



0.5 g (1.29 mmol) N-({[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-
25 5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran

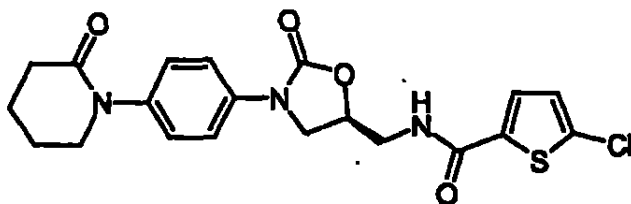
gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

5 Smp.: 211°C.

Beispiel 162

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

10



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

20 Smp.: 205°C;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

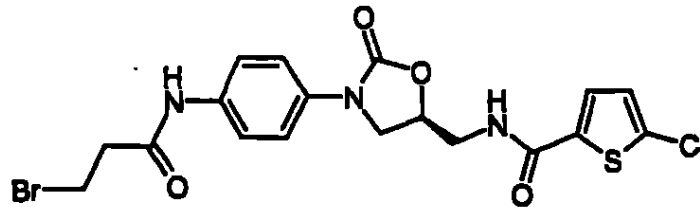
25

IC₅₀: 2.8 nM

Beispiel 163

5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid

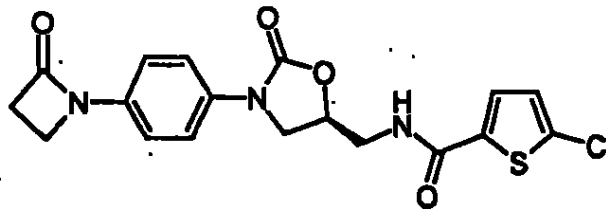
5



wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

Beispiel 164

10 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**



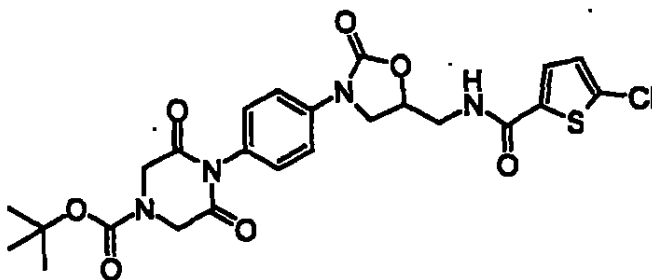
15 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster..

IC₅₀: 380 nM

Beispiel 165

***tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat**



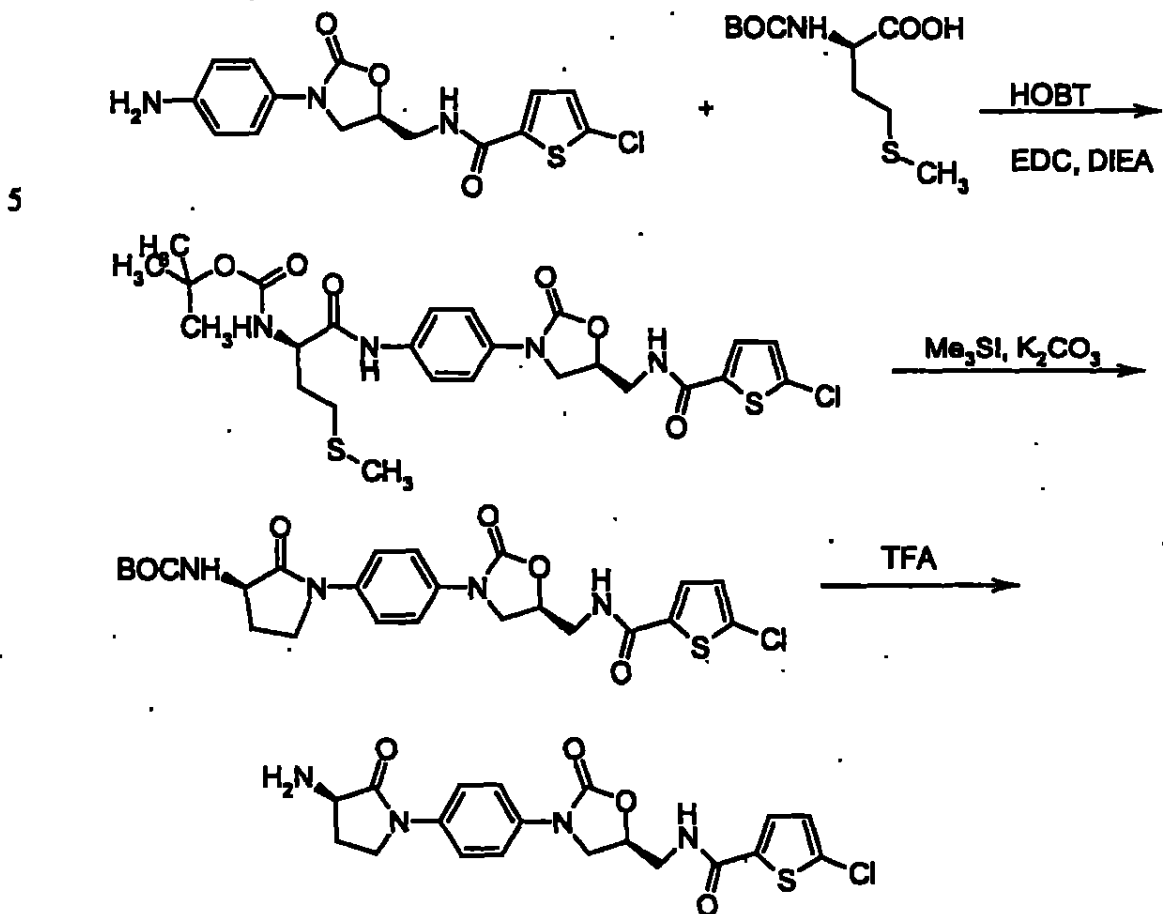
5

Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie); MS (ESI): m/z (%) = 571 ($M+Na$, 82), 493 (100); HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.39 (90). IC₅₀: 2 μ M

20

Beispiel 166

N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat



N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-D-methioninamid

429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit

DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol → T10EE7 - Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

5 R_f (SiO₂, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH₂NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

10

tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat

15 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

20

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s,1H).

25

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat

Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und

30

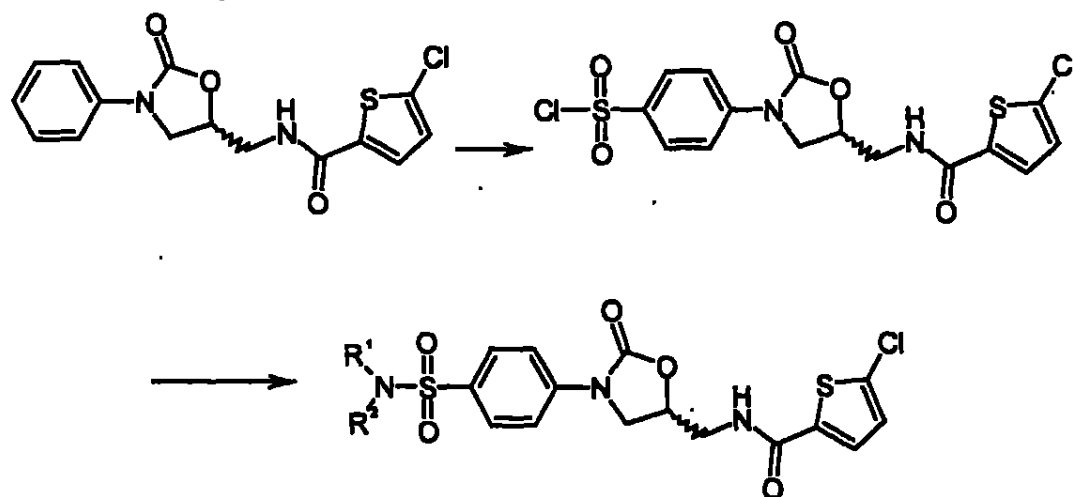
rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

5 R_f (SiO₂, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH₃), 8.9 (t, 1H, NHCO).

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

15 **Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



20

Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h geführt und anschlie-

ßend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

5 Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

10 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

Beispiel 167

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

15

MS (ESI): m/z (%) = 492 ([M+Na]⁺, 100), 470 ([M+H]⁺, 68), Cl-Muster,

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 µM

20

Beispiel 168

5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 499 ([M+H]⁺, 100), Cl-Muster,

25

HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.3 (100).

Beispiel 169

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

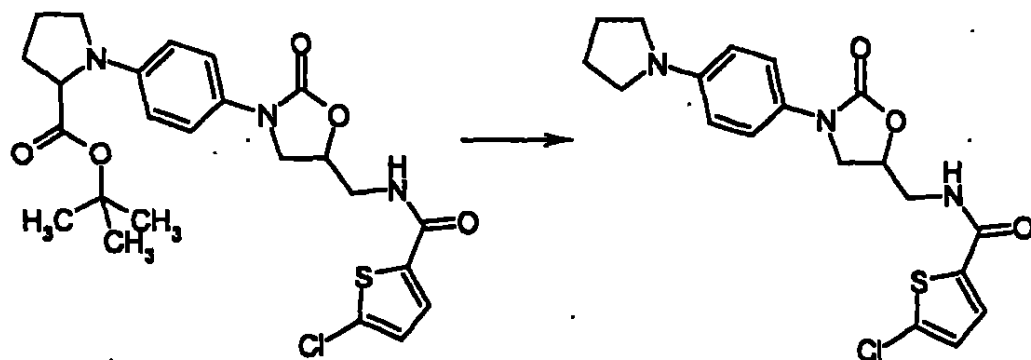
Beispiel 170

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), Cl-Muster;
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

15. **Beispiel 171**

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



20

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-(4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C geführt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingengt und mit Ether und 2 N Natron-

25 lauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingengt und mit Ether und 2 N Salzsäure

verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässr. NH}_3\text{-Lsg.} = 100/1/0.1$ bis $20/1/0.1$).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

5 MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): $t_r = 3.81$ min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (t_r) ist Minuten):

10

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = 0.01 M HClO_4 , B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

15

[2] Säule: Kromasil C18 60×2 , L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = $0.01 \text{ M H}_3\text{PO}_4$, B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

20

[3] Säule: Kromasil C18 60×2 , L-R Temperatur: 30°C , Fluss = 0.75 mlmin^{-1} , Eluent: A = 0.005 M HClO_4 , B = CH_3CN , Gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

25

[4] Säule: Symmetry C18 $2.1 \times 150 \text{ mm}$, Säulenofen: 50°C , Fluss = 0.6 mlmin^{-1} , Eluent: A = $0.6 \text{ g } 30\% \text{ige HCl/I Wasser}$, B = CH_3CN , Gradient: $0.0 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{A}$

30

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, $50 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$, Temperatur: 40°C , Fluss = 0.5 ml min^{-1} , Eluent A = $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Eluent B = $\text{Wasser} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$, Gradient: $0.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{A}$

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin⁻¹, Eluent A = CH₃CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

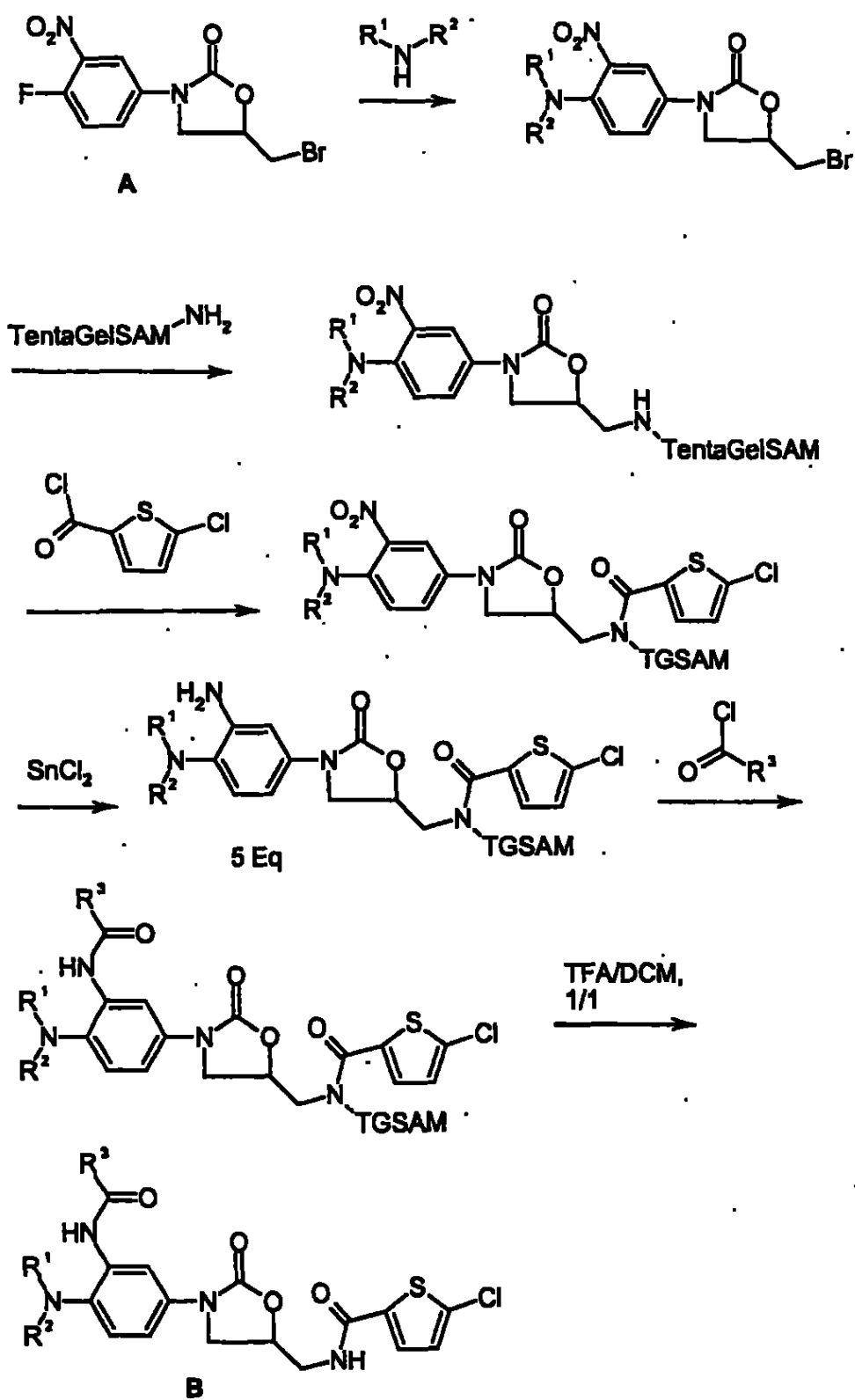
5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu₃PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisopropylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH,

DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses

5 Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde

10 wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet.

15 Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten B zu erhalten.

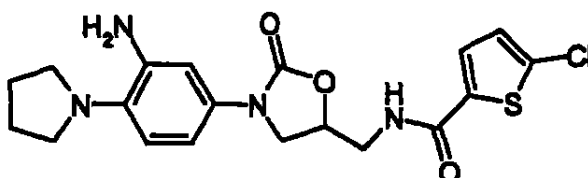


5

Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

Beispiel 172

N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid



5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

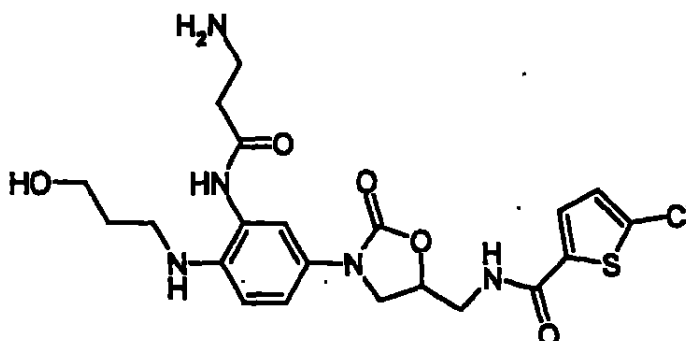
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

15

Beispiel 173

N-[(3-{3-(β -Alanyl-amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid

20

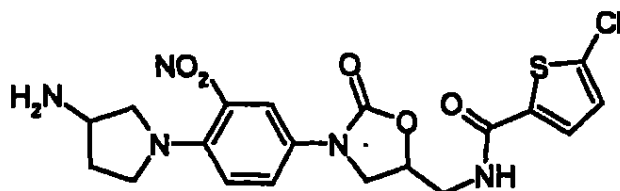


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc- β -Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur geführt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 2.31, t, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Beispiel 174

N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid

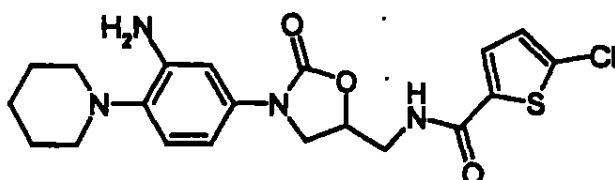


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OH): 2.07–2.17, m, 1 H; 2.39–2.49, m, 1 H; 3.21–3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50–3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88–4.00, m, 2 H; 4.14–4.21, t, 1 H; 4.85 – 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

Beispiel 175

N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid



5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

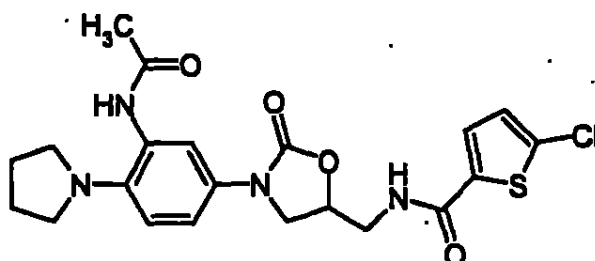
10

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

15

Beispiel 176

N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid



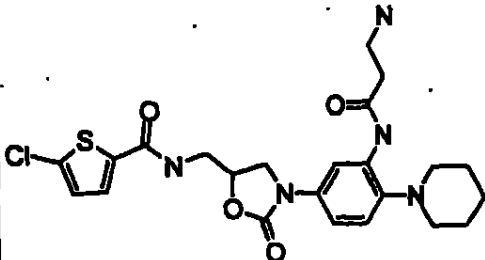
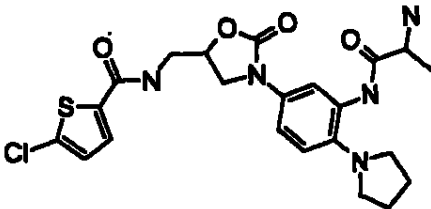
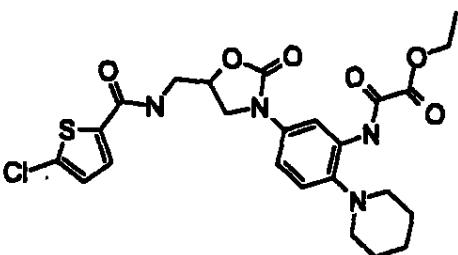
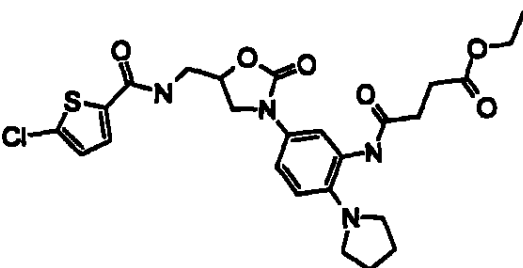
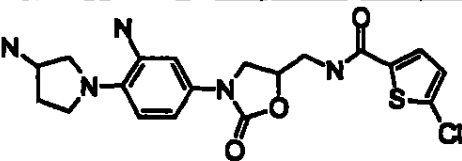
20

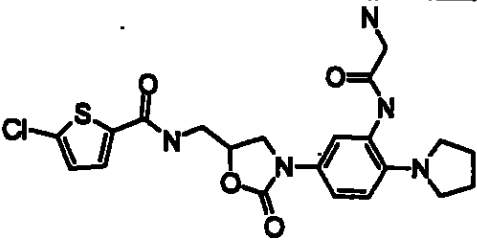
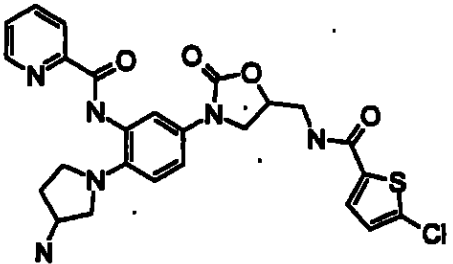
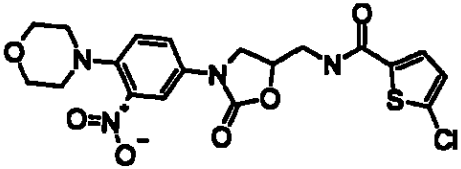
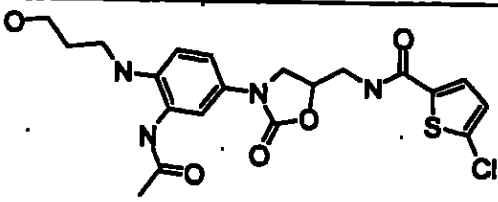
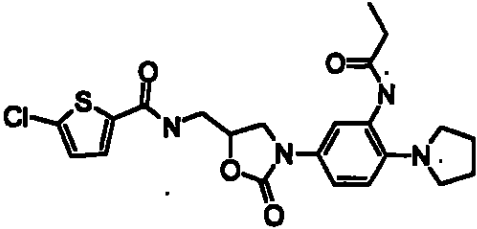
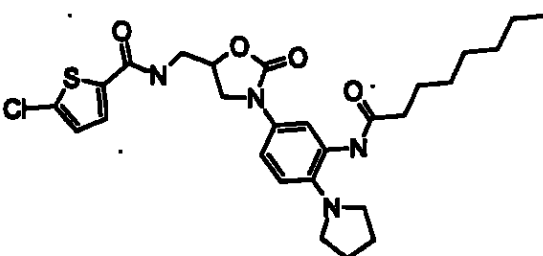
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate B wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethyl-

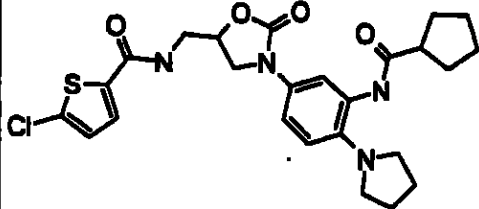
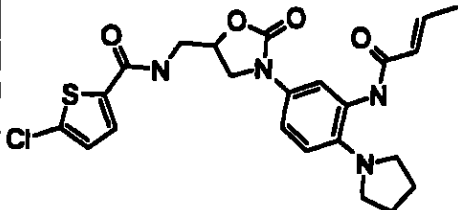
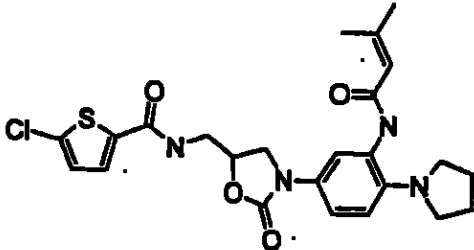
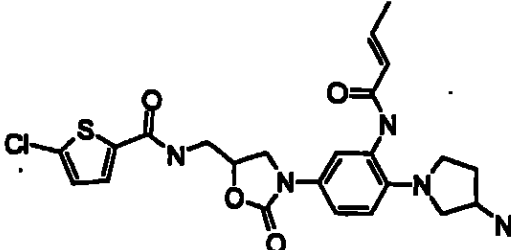
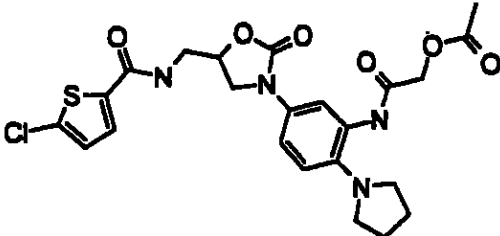
acetat und NaHCO_3 -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit NaCl ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

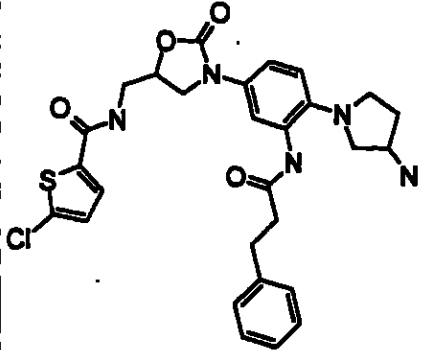
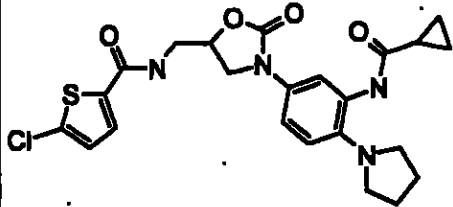
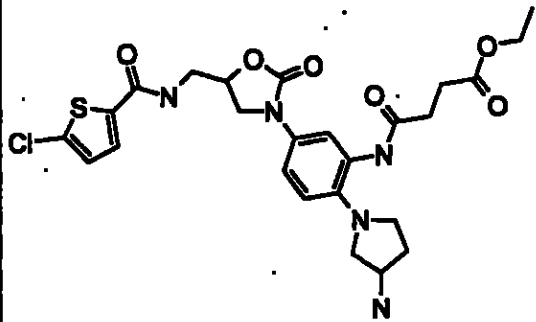
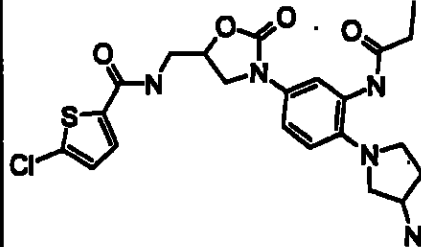
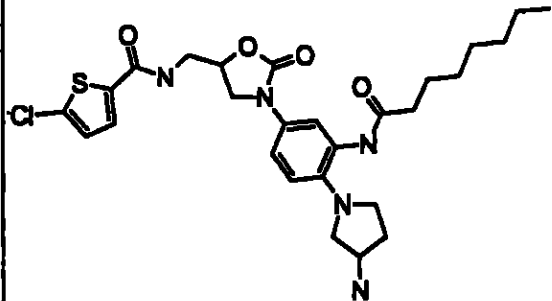
- 5 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

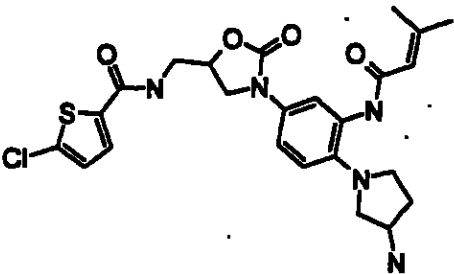
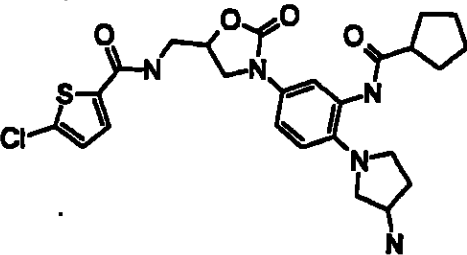
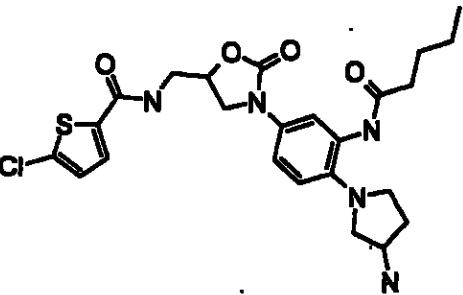
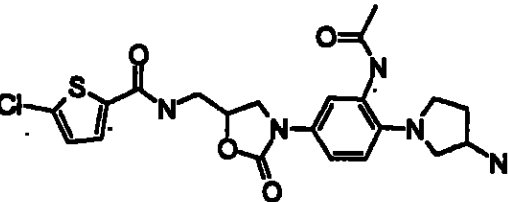
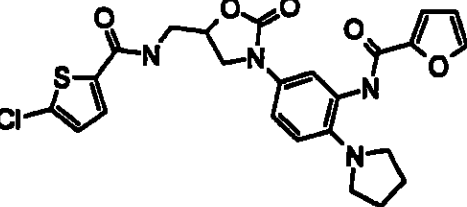
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

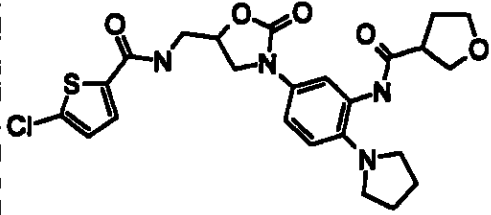
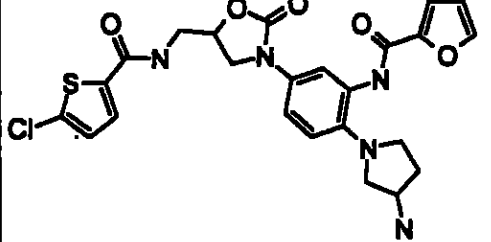
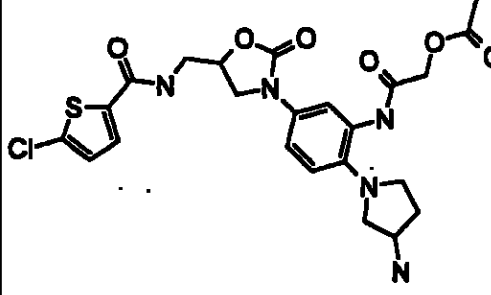
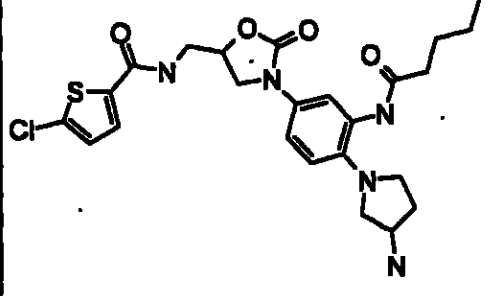
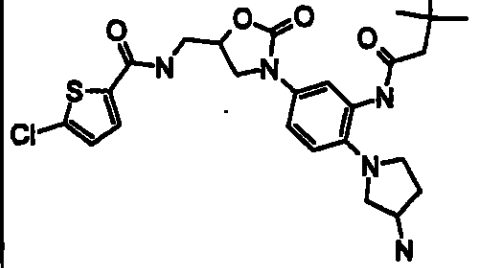
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

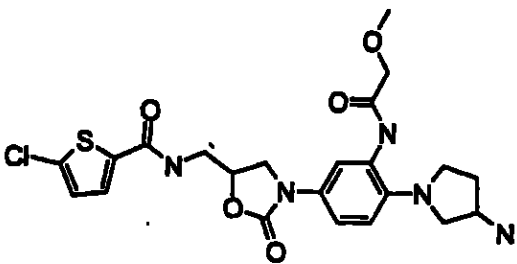
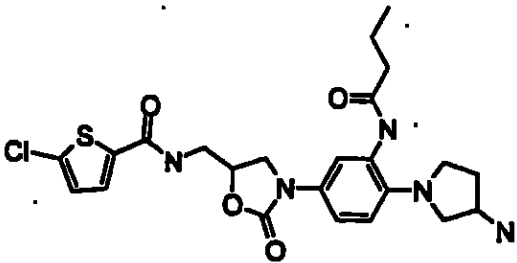
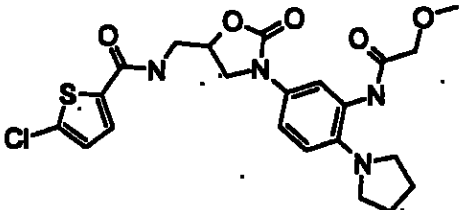
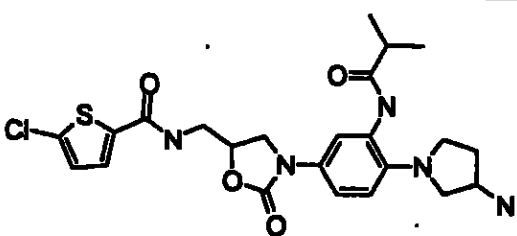
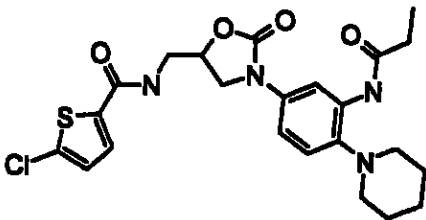
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

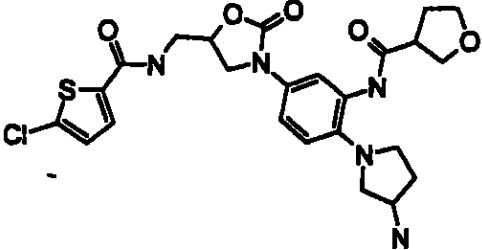
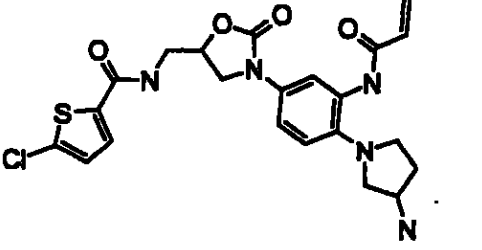
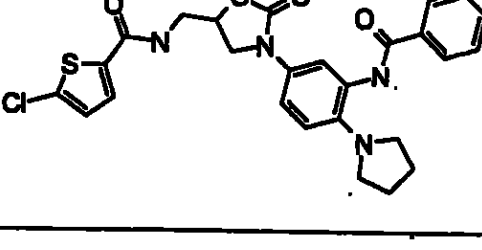
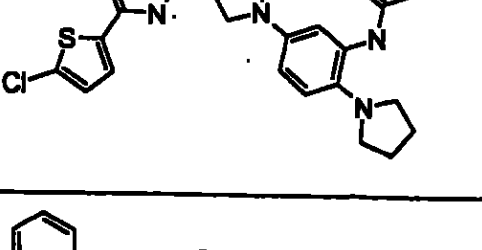
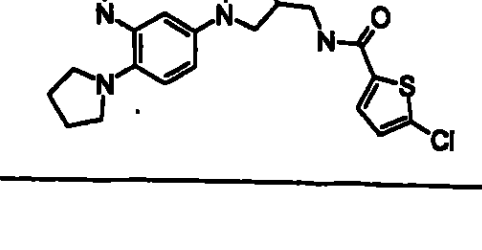
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

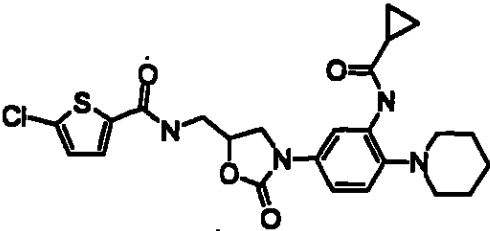
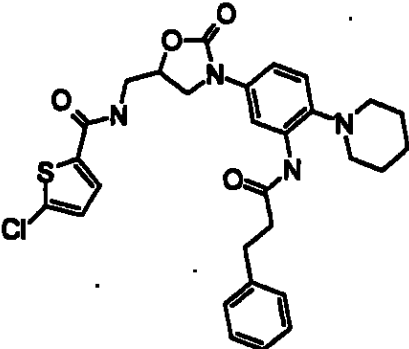
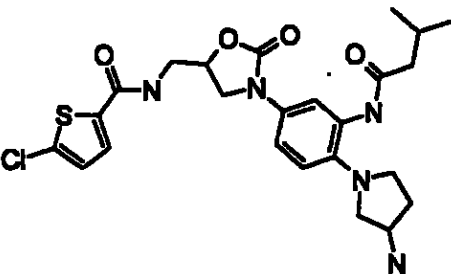
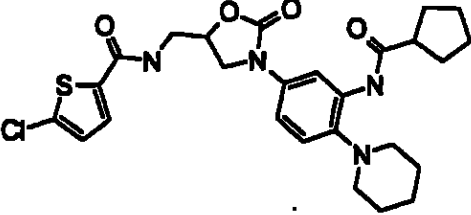
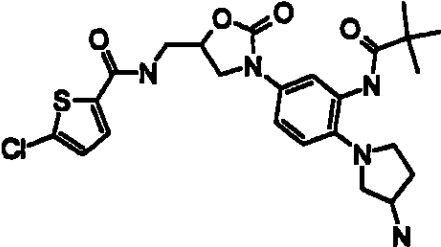
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

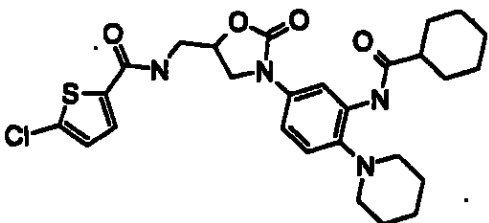
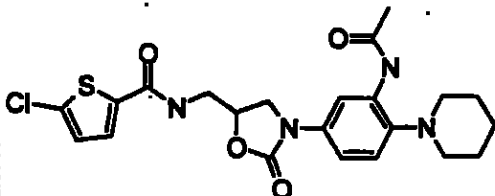
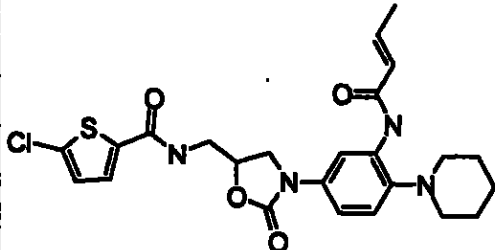
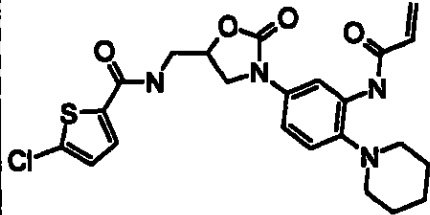
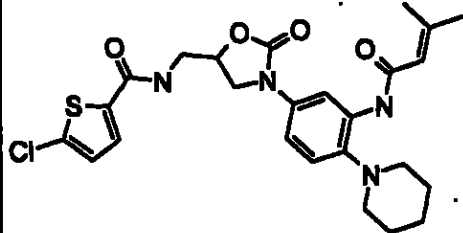
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

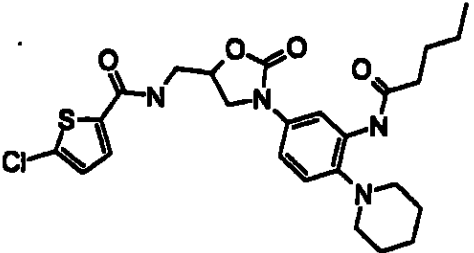
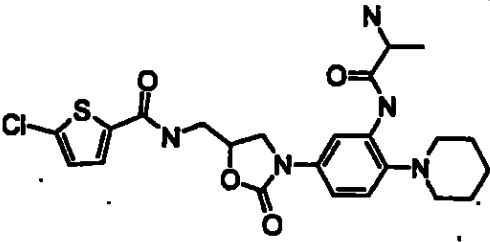
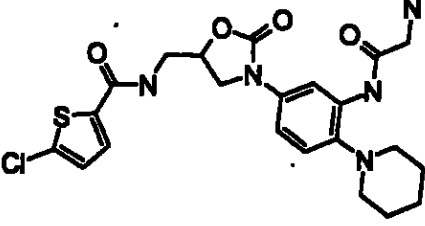
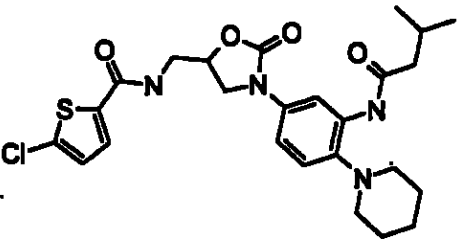
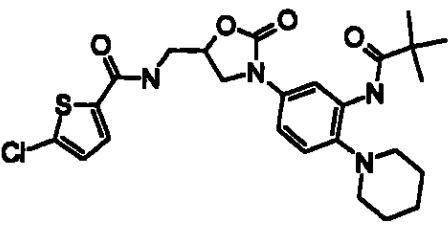
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

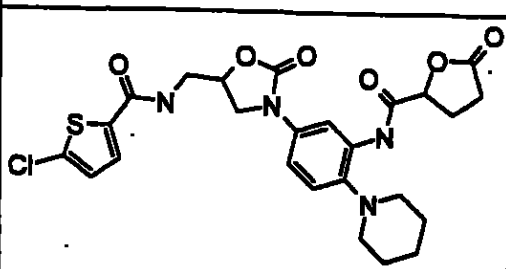
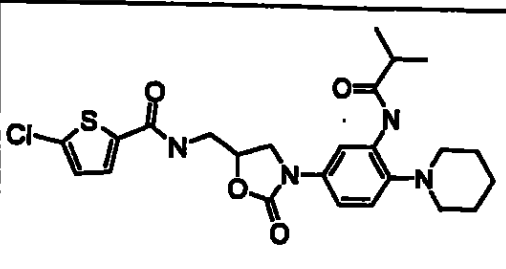
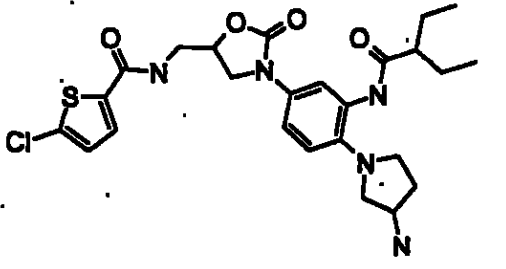
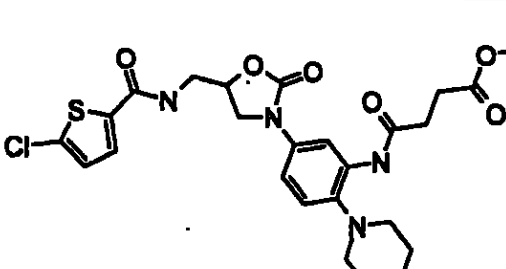
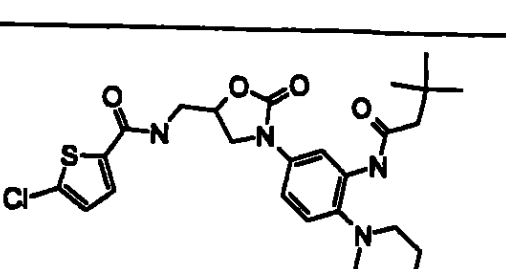
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

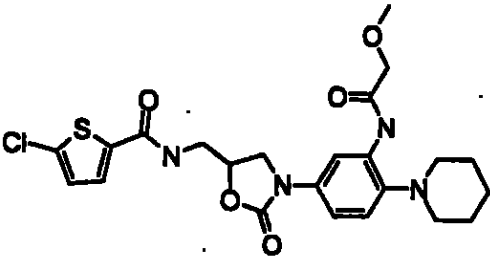
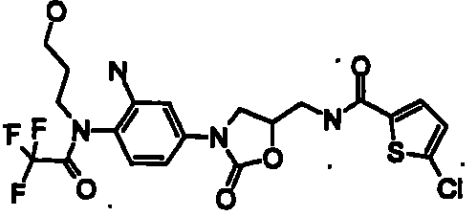
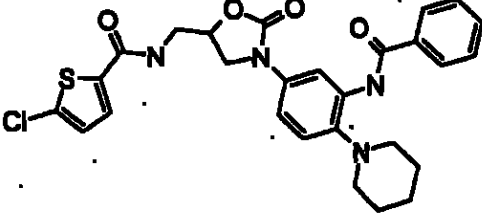
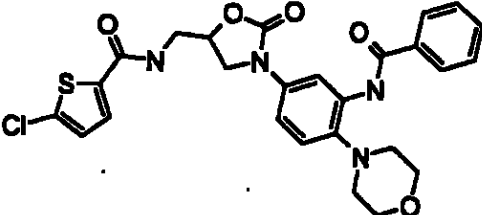
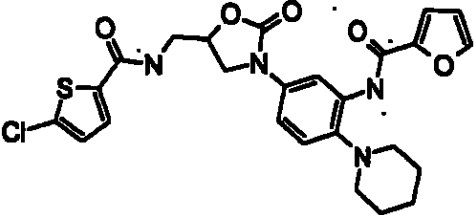
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

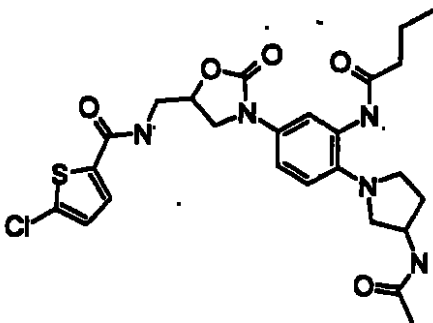
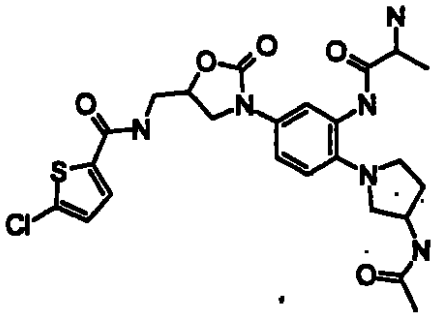
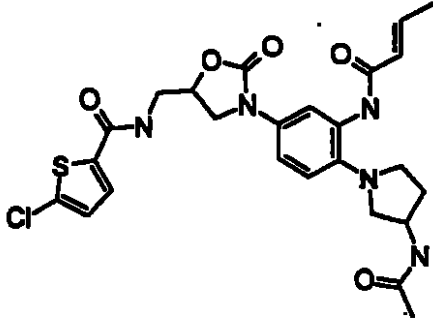
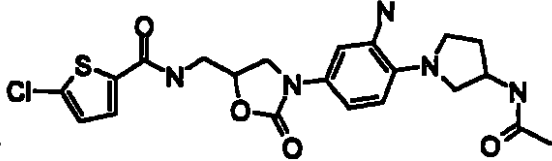
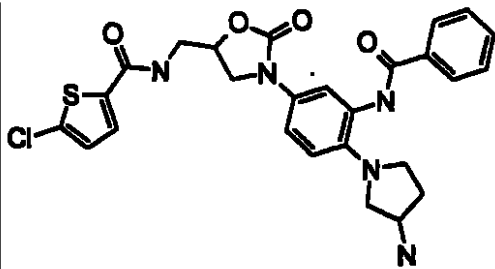
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

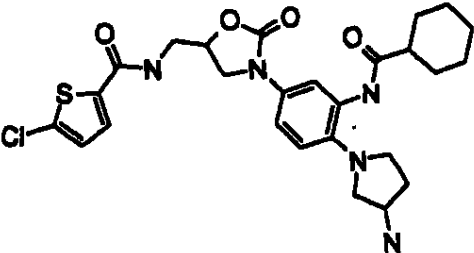
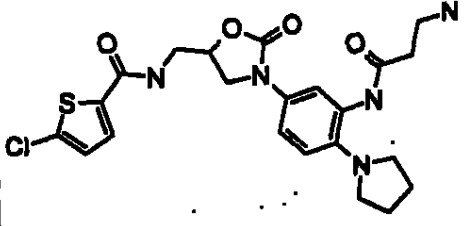
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit HPLC	
			[%]
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8

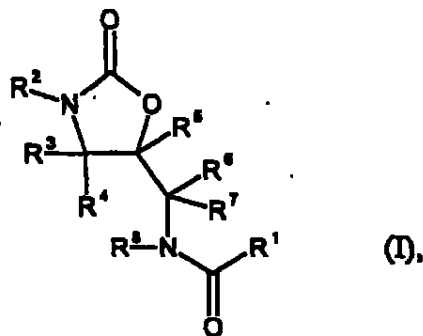
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A: %	B: %	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste N , N oder -O beinhalten, ist stets eine N , NH_2 oder -OH -Funktion gemeint.

Patentansprüche**1. Kombinationen enthaltend****5 A) mindestens eine Verbindung der Formel (I)**

in welcher

10

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15

R² für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen steht,

20

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

25

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

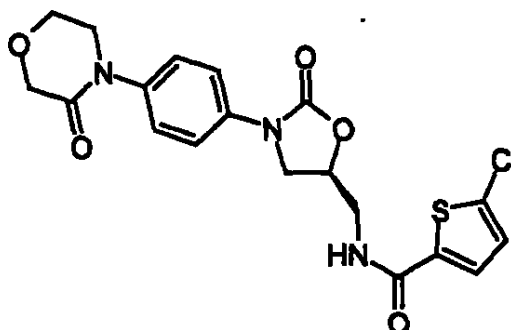
R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen

und

B) mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.

2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel



seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombinationen nach Anspruch 1 oder 2, deren weitere pharmazeutische Wirkstoffe B) Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind.
- 5
4. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Oxazolidinone der Formel (I) und Kombinationswirkstoffe in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.
- 10
5. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
- 15
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
- 20
8. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 25
9. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.
- 30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06237

80

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

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)

IPC 7 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, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1-15; examples 1-254	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14 August 2002 (2002-08-14) page 3, line 7 -page 10, line 11; claims 1-11; examples 1-11 — -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Kling, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06237

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) page 37, line 29-32; example 1 page 40, line 30,31; example 1 page 45, line 35,36; example 2 page 48, line 8,9; example 2 page 54, line 30-32; example 5 page 56, line 9-11; example 5	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) examples 3,4; table 3	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21 July 1999 (1999-07-21) page 4, line 1 -page 9, line 37	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) claims 1-22	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/06237

81

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 5 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.
2. ☒ Claims Nos.: -
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of I.2

The current Claims 1-9 relate to an extremely large number of possible compounds or methods or uses. In fact they comprise so many alternatives, variables, possible permutations and/or restrictions as to appear unclear (and/or too broadly formulated) (PCT Article 6) to the extent that a meaningful search becomes impossible. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is the compounds and methods as they are set forth in the examples, including closely related homologous compounds, etc., or in the description on page 3 et seq. in combination with the component B indicated on page 30.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

82

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE	19962924 A1	05-07-2001
			AU	2841401 A	09-07-2001
			WO	0147919 A1	05-07-2001
			NO	20023043 A	14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE	10105989 A1	14-08-2002
			WO	02064575 A1	22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE	19755268 A1	17-06-1999
			AU	744002 B2	14-02-2002
			AU	1964799 A	05-07-1999
			BR	9813477 A	24-10-2000
			CA	2313651 A1	24-06-1999
			CN	1281451 T	24-01-2001
			WO	9931092 A1	24-06-1999
			EP	1056743 A1	06-12-2000
			HU	0004353 A2	28-03-2002
			JP	2002508370 T	19-03-2002
			NO	20002958 A	11-08-2000
			PL	341008 A1	12-03-2001
			SK	8572000 A3	10-07-2001
			ZA	9811339 A	08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT	209046 T	15-12-2001
			AU	706628 B2	17-06-1999
			AU	5626196 A	16-01-1997
			CA	2180296 A1	04-01-1997
			CN	1148492 A , B	30-04-1997
			CZ	9601982 A3	15-01-1997
			DE	69617116 D1	03-01-2002
			DE	69617116 T2	29-08-2002
			DK	753298 T3	21-05-2002
			EP	0753298 A1	15-01-1997
			ES	2165474 T3	16-03-2002
			HU	9601808 A2	28-04-1997
			IL	118778 A	14-07-1999
			JP	9071540 A	18-03-1997
			NO	962784 A	06-01-1997
			NZ	286920 A	24-06-1997
			PT	753298 T	28-03-2002
			RU	2158607 C2	10-11-2000
			TW	474809 B	01-02-2002
			US	5798375 A	25-08-1998
			ZA	9605650 A	27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU	714618 B2	06-01-2000
			AU	3459597 A	09-02-1998
			EP	0930076 A1	21-07-1999
			HU	9903166 A2	28-09-2000
			NO	990166 A	15-03-1999
			NZ	333723 A	29-09-2000
			US	2002013308 A1	31-01-2002
			CA	2261040 A1	22-01-1998
			CN	1230122 A	29-09-1999
			CZ	9900102 A3	16-06-1999
			EP	1175902 A1	30-01-2002
			WO	9802183 A1	22-01-1998
			JP	10081632 A	31-03-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

II
and Application No
PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A	02-07-1996	
		DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) () 5. Juli-2001 (2001-07-05) Ansprüche 1-15; Beispiele 1-254	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14. August 2002 (2002-08-14) Seite 3, Zeile 7 - Seite 10, Zeile 11; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-11	1-9
	-/-	



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 erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer 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

5. November 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

15/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Beauftragter

Kling, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

in **erstes Altkennzeichen**
PCT/EP 02/06237

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 37, Zeile 29-32; Beispiel 1 Seite 40, Zeile 30,31; Beispiel 1 Seite 45, Zeile 35,36; Beispiel 2 Seite 48, Zeile 8,9; Beispiel 2 Seite 54, Zeile 30-32; Beispiel 5 Seite 56, Zeile 9-11; Beispiel 5	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12. Dezember 2000 (2000-12-12) Beispiele 3,4; Tabelle 3	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21. Juli 1999 (1999-07-21) Seite 4, Zeile 1 -Seite 9, Zeile 37	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL). 2. Juli 1996 (1996-07-02) Ansprüche 1-22	1-9

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 8.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Verfahren oder Verwendungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen und/oder Einschränkungen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich die Verbindungen und Verfahren recherchiert wurden, z.B. wie diese in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen etc., oder wie in der Beschreibung auf Seite 3 und folgende in Kombination mit der auf Seite 30 angegebenen Komponente B.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 02/06237

85

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919 A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
		AU 2841401 A	09-07-2001
		WO 0147919 A1	05-07-2001
		NO 20023043 A	14-08-2002
DE 10105989 A	14-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
		WO -02064575 A1	22-08-2002
WO 9931092 A	24-06-1999	DE 19755268 A1	17-06-1999
		AU 744002 B2	14-02-2002
		AU 1964799 A	05-07-1999
		BR 9813477 A	24-10-2000
		CA 2313651 A1	24-06-1999
		CN 1281451 T	24-01-2001
		WO 9931092 A1	24-06-1999
		EP 1056743 A1	06-12-2000
		HU 0004353 A2	28-03-2002
		JP 2002508370 T	19-03-2002
		NO 20002958 A	11-08-2000
		PL 341008 A1	12-03-2001
		SK 8572000 A3	10-07-2001
		ZA 9811339 A	08-07-1999
US 6159997 A	12-12-2000	AT 209046 T	15-12-2001
		AU 706628 B2	17-06-1999
		AU 5626196 A	16-01-1997
		CA 2180296 A1	04-01-1997
		CN 1148492 A, B	30-04-1997
		CZ 9601982 A3	15-01-1997
		DE 69617116 D1	03-01-2002
		DE 69617116 T2	29-08-2002
		DK 753298 T3	21-05-2002
		EP 0753298 A1	15-01-1997
		ES 2165474 T3	16-03-2002
		HU 9601808 A2	28-04-1997
		IL 118778 A	14-07-1999
		JP 9071540 A	18-03-1997
		NO 962784 A	06-01-1997
		NZ 286920 A	24-06-1997
		PT 753298 T	28-03-2002
		RU 2158687 C2	10-11-2000
		TW 474809 B	01-02-2002
		US 5798375 A	25-08-1998
		ZA 9605650 A	27-01-1997
EP 0930076 A	21-07-1999	AU 714618 B2	06-01-2000
		AU 3459597 A	09-02-1998
		EP 0930076 A1	21-07-1999
		HU 9903166 A2	28-09-2000
		NO 990166 A	15-03-1999
		NZ 333723 A	29-09-2000
		US 2002013308 A1	31-01-2002
		CA 2261040 A1	22-01-1998
		CN 1230122 A	29-09-1999
		CZ 9900102 A3	16-06-1999
		EP 1175902 A1	30-01-2002
		WO 9802183 A1	22-01-1998
		JP 10081632 A	31-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen
PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0930076 A		RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255 A	02-07-1996	DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

PCT-ANTRAG

1/6

LeA 35490-WO

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 29.05.2002 03:00:13 PM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2002)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	LeA 35490-WO
I	Bezeichnung der Erfindung	KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	D-51368 Leverkusen Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	0214 30 71166
II-9	Telefaxnr.	0214 30 53482
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	STRAUB, Alexander
III-1-5	Anschrift:	~~Moospfad 36~~ Wotanstr. 13 D- ~~42113 Wuppertal~~ 42117 Wuppertal Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	LAMPE, Thomas
III-2-5	Anschrift:	~~Briller Str. 46~~ Karolingerstr. 93 D-42105 Wuppertal 40223 Düsseldorf Deutschland ✓
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PERNERSTORFER, Josef
III-3-5	Anschrift:	Alsenstr. 19 D-42103 Wuppertal Deutschland ✓
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	AT
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	PERZBORN, Elisabeth
III-4-5	Anschrift:	Am Tescher Busch 13 D-42327 Wuppertal Deutschland ✓
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-5	Anmelder und/oder Erfinder	
III-5-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-5-2	Anmelder für	Nur US
III-5-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	POELMANN, Jens
III-5-5	Anschrift:	Kronenstr. 14 D-42285 Wuppertal Deutschland ✓
III-5-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-5-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-6	Anmelder und/oder Erfinder	
III-6-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-6-2	Anmelder für	Nur US
III-6-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	RÖHRIG, Susanne
III-6-5	Anschrift:	Buschstr. 20 D-45276 Essen Deutschland ✓
III-6-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-6-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

88

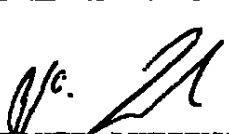
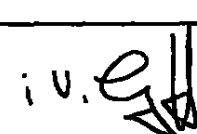
III-7	Anmelder und/oder Erfinder	
III-7-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-7-2	Anmelder für	Nur US
III-7-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	SCHLEMMER, Karl-Heinz
III-7-5	Anschrift:	Wildsteig 22a D-42113 Wuppertal Deutschland
III-7-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-7-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	
IV-1-1	Name	gemeinsamer Vertreter
IV-1-2	Anschrift:	BAYER AKTIENGESellschaft D-51368 Leverkusen Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	0214 30 71166
IV-1-4	Telefaxnr.	0214 30 53482
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

V-3	Nationales Patent (Staaten, die dem PCT nach Veröffentlichung dieser PCT-EASY-Version beigetreten sind.)	und alle weiteren Staaten, die am Anmeldetag dem PCT angehören.	
V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 und V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.		
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE	
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht		
VI-1-1	Anmeldedatum	20 Juni 2001 (20.06.2001)	
VI-1-2	Nummer	10129725.4	
VI-1-3	Staat	DE	
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)	
VIII	Erklärungen	Anzahl der Erklärungen	
VIII-1	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	-	
VIII-2	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	1	
VIII-3	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	-	
VIII-4	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	-	
VIII-5	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit	-	

90

VIII-2-1	Erklärung: Berechtigung, ein Patent zu beantragen und zu erhalten Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regeln 4.17 Ziffer II und 51bis.1 Absatz a Ziffer II), für den Fall, daß eine Erklärung nach Regel 4.17 Ziffer IV nicht einschlägig ist: Name:	in bezug auf diese internationale Anmeldung BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist kraft des nachfolgend Aufgeführten berechtigt, ein Patent zu beantragen und zu erhalten:
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, STRAUB, Alexander
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, LAMPE, Thomas
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, PERNERSTORFER, Josef
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, PERZBORN, Elisabeth
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, POHLMANN, Jens
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, RÖHRIG, Susanne
VIII-2-1 (II)		BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ist berechtigt, als Arbeitgeber des Erfinders, SCHLEMMER, Karl-Heinz
VIII-2-1 (b)	Diese Erklärung wird abgegeben im Hinblick auf:	alle Bestimmungsstaaten (mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika)

8
91

IX	Kontrollliste	Anzahl der Blätter	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-1	Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	6	-
IX-2	Beschreibung	146	-
IX-3	Ansprüche	3	-
IX-4	Zusammenfassung	1	EZABST00.TXT
IX-5	Zeichnung(en)	0	-
IX-7	INSGESAMT	156	
	Beigelegte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigelegt	Elektronische Datei(en) beigelegt
IX-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓	-
IX-9	Original einer gesonderten Vollmacht		-
IX-13	Prioritätsbeleg(e)	Unterlage(n) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY-Diskette	-	Diskette
IX-19	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll		
IX-20	Sprache der Int. Anmeldung	Deutsch	
X-1	Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des Gemeinsamen Vertreters	 	
X-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	

ppa.Dr.Dieter Linkenheil, i.V.Dr.Alan Graff
VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	
10-2	Zeichnung(en):	
10-2-1	Eingegangen	
10-2-2	Nicht eingegangen	
10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser Int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro	
------	---	--

1601

Combination therapy of substituted oxazolidinones

5 The present invention relates to combinations of A) oxazolidinones of the formula (I) with B) other active ingredients, to a process for producing these combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

10 Oxazolidinones of the formula (I) act in particular as selective inhibitors of coagulation factor Xa and as anticoagulants.

15 It has been possible to demonstrate an antithrombotic effect of factor Xa inhibitors in numerous animal models (cf. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 20 1998) and clinical studies on patients (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000). Factor Xa inhibitors can therefore be employed preferably in medicaments for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.

25

Thromboembolic vascular disorders are the commonest cause of morbidity and mortality in industrialized countries (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Anticoagulant therapy has 30 proved effective in the treatment of vascular disorders in order to prevent thrombotic vascular occlusions and to reopen thrombotically occluded vessels, and has great

importance in the prophylaxis and treatment of coronary, peripheral and cerebral vascular disorders, and in the prophylaxis and/or treatment of venous thromboses and pulmonary embolisms.

- 5 Thromboembolic complications may be caused by atherosclerotic lesions of the vessel wall, especially disturbance of endothelial function, which may lead to acute thrombotic occlusions. Atherosclerosis is a multifactorial disorder which depends on a large number of cardiovascular risk factors. Clinical studies have shown that prophylaxis with anticoagulants does not definitively influence the course of the
- 10 arterial vascular disorder. Targeted treatment of the risk factors in conjunction with an antithrombotic therapy is therefore advantageous.

- Risk factors for coronary, peripheral and cerebral vascular disorders are, for example: elevated serum cholesterol levels, arterial hypertension, cigarette smoking, diabetes
- 15 mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). The principles of preventive medicine are based on elimination of these risk factors. Besides a change in lifestyle, also included are pharmacological measures such as, for
- 20 example, antihypertensive therapy, lipid-lowering medicaments or thrombosis prophylaxis. In addition, combination with coronary therapeutic agents is suitable for the treatment where there is pre-existent coronary heart disease.

- It has now been found, surprisingly, that combinations of oxazolidinones of the
- 25 formula (I) with certain other active ingredients have interesting properties and are more suitable for the prophylaxis and/or treatment of various diseases than the individual active ingredients alone.

- The invention therefore relates to combinations of

30

A) oxazolidinones of the formula (I) with

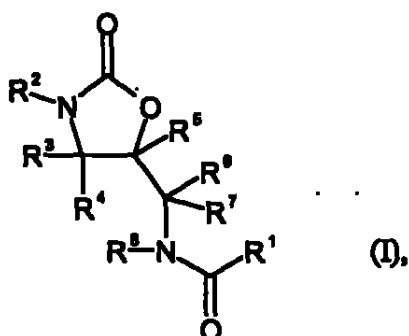
B) other active ingredients, in particular with platelet aggregation inhibitors, anticoagulants, fibrinolytics, lipid-lowering agents, coronary therapeutic agents and/or vasodilators.

5

"Combinations" mean for the purposes of the invention not only dosage forms which comprise all the components (so-called fixed combinations), and combination packs which comprise the components separate from one another, but also components administered simultaneously or sequentially as long as they are employed for the prophylaxis and/or treatment of the same disease. It is likewise possible to combine two or more active ingredients together, and thus the combinations in this connection are in each case double or multiple.

Suitable oxazolidinones of the combination of the invention include, for example, compounds of the formula (I)

15



in which:

20 R^1 is optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be substituted one or more times;

R^2 is any organic radical;

25 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are identical or different and are hydrogen or (C_1-C_6) -alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

Preference is given in this connection to compounds of the formula (I)

5

in which

10 R^1 is optionally benzo-fused thiophene (thienyl) which may optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; cyano; nitro; amino; aminomethyl; (C_1-C_8) -alkyl which may in turn be optionally substituted one or more times by halogen; (C_3-C_7) -cycloalkyl; (C_1-C_8) -alkoxy; imidazoliny; $-C(=NH)NH_2$; carbamoyl; and mono- and di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl,

15 R^2 is one of the following groups:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

20 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

25

where:

the radical "A" is (C_6-C_{14}) -aryl, preferably (C_6-C_{10}) -aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

30

the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the series S, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "D" is a saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused 4- to 9-membered heterocycle which comprises up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;

5 the radical "M" is -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO₂- or a covalent bond;

where

10 the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C₁-C₆)-alkanoyl; (C₃-C₇)-cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-alkanoyloxymethyloxy; (C₁-C₄)-hydroxyalkylcarbonyl; -COOR²⁷;
15 -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl,

where (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl in turn may optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹;
20 -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

where:

v is either 0 or 1 and

25

R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkanoyl, carbamoyl, trifluoromethyl, phenyl or pyridyl,

30

and/or

R²⁷ and R²⁸, or R²⁷ and R²⁹, form together with a nitrogen atom to which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group of N, O and S, and

R³⁰ and R³¹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹ or -COR³³,

where

R³³ is (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, (C₁-C₄)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-alkanoyl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₁-C₈)-alkyl which may optionally be substituted by phenyl or acetyl, or is (C₆-C₁₄)-aryl, (C₅-C₁₀)-heteroaryl, trifluoromethyl, tetrahydrofuranyl or butyrolactone,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

Preference is likewise given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

R¹ is thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be substituted one or more times by halogen, preferably chlorine or bromine, amino, aminomethyl or (C₁-C₈)-alkyl, preferably methyl, where the (C₁-C₈)-

alkyl radical may optionally in turn be substituted one or more times by halogen, preferably fluorine,

R^2 is one of the following groups:

- 5 A-,
 A-M-,
 D-M-A-,
 B-M-A-,
 B-,
10 B-M-,
 B-M-B-,
 D-M-B-,

where:

15

the radical "A" is (C₆-C₁₄)-aryl, preferably (C₆-C₁₀)-aryl, in particular phenyl or naphthyl, very particularly preferably phenyl;

the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members, in particular up to 2 heteroatoms and/or hetero chain members, from the series S, N, NO (N-oxide) and O;

20

the radical "D" is a saturated or partially unsaturated 4- to 7-membered heterocycle which comprises up to three heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;

25

the radical "M" is -NH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- or a covalent bond;

where

30

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; nitro; carbamoyl; pyridyl; (C₁-C₆)-alkanoyl; (C₃-

C₇-cycloalkanoyl; (C₆-C₁₄)-arylcarbonyl; (C₅-C₁₀)-heteroarylcarbonyl; (C₁-C₆)-alkanoyloxymethyloxy, -COOR²⁷; -SO₂R²⁷; -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OR³⁰; -NR³⁰R³¹, (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl,

5

where (C₁-C₆)-alkyl and (C₃-C₇)-cycloalkyl may in turn optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OR²⁷; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

10

where:

v is either 0 or 1, and

15

R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₃-C₇)-cycloalkyl,

and/or

20

R²⁷ and R²⁸, or R²⁷ and R²⁹, form together with the nitrogen atom to which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to three, preferably up to two, identical or different heteroatoms from the group of N, O and S, and

25

R³⁰ and R³¹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkanoyl, (C₆-C₁₄)-arylcarbonyl, (C₅-C₁₀)-heteroarylcarbonyl, (C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl or -CH₂C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

30

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

5 Particular preference is given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

10 R^1 is thiophene (thienyl), in particular 2-thiophene, which may optionally be substituted one or more times by halogen, preferably chlorine or bromine, or (C_1-C_4) -alkyl, preferably methyl, where the (C_1-C_4) -alkyl radical may in turn optionally be substituted one or more times by halogen, preferably fluorine,

15 R^2 is one of the following groups:

A-,
A-M-,
D-M-A-,
B-M-A-,
B-,
20 B-M-,
B-M-B-,
D-M-B-,

where:

25 the radical "A" is phenyl or naphthyl, in particular phenyl;
the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 2 heteroatoms from the series S, N, NO (N-oxide) and O;
the radical "D" is a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which comprises up to two heteroatoms and/or hetero chain
30 members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and O;

the radical "M" is -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-,
-CONH-, -NHCO- or a covalent bond;

where

5

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be
substituted one or more times by a radical from the group of halogen;
trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C₁-C₃)-alkanoyl; (C₆-C₁₀)-arylcarbonyl;
(C₅-C₆)-heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-alkanoyloxymethyloxy;
10 -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹; -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-
alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

where (C₁-C₄)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl may in turn
optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OH; -OCH₃;
15 -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

where:

v is either 0 or 1, preferably 0, and
20

R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one
another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or
cyclohexyl,
and/or

25

R²⁷ and R²⁸, or R²⁷ and R²⁹, may form together with the nitrogen atom to
which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-
membered heterocycle having up to two identical or different
heteroatoms from the group of N, O and S, and

30

8
102

R³⁰ and R³¹ are identical or different and are, independently of one another,
hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl,
(C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-
(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-alkanoyl or
5 phenylcarbonyl,

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

10 Especial preference is given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

15 R¹ is 2-thiophene which may optionally be substituted in position 5 by a radical from the group chlorine, bromine, methyl or trifluoromethyl,

R² is one of the following groups:

20 A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

25 B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

where:

30 the radical "A" is phenyl or naphthyl, in particular phenyl;

the radical "B" is a 5- or 6-membered aromatic heterocycle which comprises up to 2 heteroatoms from the series S, N, NO (N-oxide) and O;

5 the radical "D" is a saturated or partially unsaturated 5- or 6-membered heterocycle which comprises a nitrogen atom and optionally a further heteroatom and/or hetero chain member from the series S, SO, SO₂ and O; or up to two heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂ and O;

the radical "M" is -NH-, -O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CONH-, -NHCO- or a covalent bond;

10

where

the groups "A", "B" and "D" defined above may in each case optionally be substituted one or more times by a radical from the group of halogen; trifluoromethyl; oxo; cyano; pyridyl; (C₁-C₃)-alkanoyl; (C₆-C₁₀)-arylcarbonyl; 15 (C₅-C₆)-heteroarylcarbonyl; (C₁-C₃)-alkanoyloxymethyloxy, -CONR²⁸R²⁹; -SO₂NR²⁸R²⁹; -OH; -NR³⁰R³¹; (C₁-C₄)-alkyl; and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl,

20 where (C₁-C₄)-alkyl and cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl may in turn optionally be substituted by a radical from the group of cyano; -OH; -OCH₃; -NR²⁸R²⁹; -CO(NH)_v(NR²⁷R²⁸) and -C(NR²⁷R²⁸)=NR²⁹,

where:

25 v is either 0 or 1, preferably 0, and

R²⁷, R²⁸ and R²⁹ are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl or else cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, 30 and/or

R^{27} and R^{28} , or R^{27} and R^{29} , may form together with the nitrogen atom to which they are bonded a saturated or partially unsaturated 5- to 7-membered heterocycle having up to two identical or different heteroatoms from the group of N, O and S, and

5

R^{30} and R^{31} are identical or different and are, independently of one another, hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, (C₁-C₄)-alkylsulfonyl, (C₁-C₄)-hydroxyalkyl, (C₁-C₄)-aminoalkyl, di-(C₁-C₄)-alkylamino-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₃)-alkanoyl or phenylcarbonyl,

10

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are identical or different and are hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

15

Very particular preference is given in this connection to compounds of the general formula (I)

in which

20

R^1 is 2-thiophene which is substituted in position 5 by a radical from the group of chlorine, bromine, methyl or trifluoromethyl,

R^2 is D-A-:

25

where:

the radical "A" is phenylene;

the radical "D" is a saturated 5- or 6-membered heterocycle which is linked via a nitrogen atom to "A",

30

which has a carbonyl group in direct vicinity to the linking nitrogen atom, and

in which a ring carbon member may be replaced by a heteroatom from the series S, N and O;

where

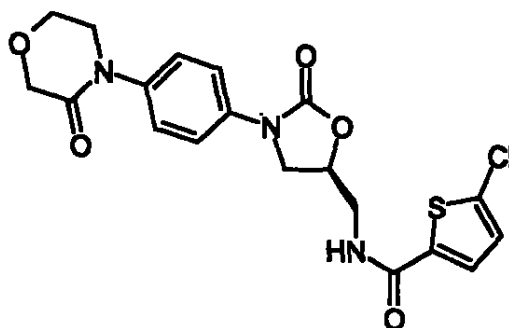
5 the group "A" defined above may optionally be substituted once or twice in the meta position relative to the linkage to the oxazolidinone by a radical from the group of fluorine, chlorine, nitro, amino, trifluoromethyl, methyl or cyano,

10 R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are hydrogen,

and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

Very particular preference is likewise given in this connection to the compound having the following formula

15



and the pharmaceutically acceptable salts, hydrates and prodrugs thereof.

20 To date, oxazolidinones have been described essentially only as antibiotics, and in a few cases also as MAO inhibitors and fibrinogen antagonists (Review: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9(5), 625), and a small 5-[acylaminomethyl] group (preferably 5-[acetylaminomethyl]) appears to be essential for the antibacterial effect.

25

Substituted aryl- and heteroarylphenyloxazolidinones in which a monosubstituted or polysubstituted phenyl radical may be bonded to the N atom of the oxazolidinone ring and which may have in position 5 of the oxazolidinone ring an unsubstituted N-methyl-2-thiophenecarboxamide residue, and their use as substances with
5 antibacterial activity are disclosed in the U.S. patents US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 and US-A-5 565 571.

In addition, benzamidine-containing oxazolidinones are known as synthetic
10 intermediates in the synthesis of factor Xa inhibitors or fibrinogen antagonists (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

The compounds of the formula (I) may, depending on the substitution pattern, exist in stereoisomeric forms which either are related as image and mirror image (enantiomers)
15 or are not related as image and mirror image (diastereomers). Both the enantiomers or diastereomers and respective mixtures thereof are included. The racemic forms can, just like the diastereomers, be separated in a known manner into the stereoisomerically pure constituents.

20 Certain compounds of the formula (I) may also exist in tautomeric forms. This is known to the skilled worker, and such compounds are likewise included.

Physiologically acceptable, i.e. pharmaceutically acceptable, salts may be salts of the compounds of the invention with inorganic or organic acids. Preferred salts are those
25 with inorganic acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid or sulfuric acid, or salts with organic carboxylic or sulfonic acids such as, for example, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, or methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, toluenesulfonic acid
30 or naphthalenedisulfonic acid.

Pharmaceutically acceptable salts which may also be mentioned are salts with conventional bases, such as, for example, alkali metal salts (e.g. sodium or potassium salts), alkaline earth metal salts (e.g. calcium or magnesium salts) or ammonium salts derived from ammonia or organic amines such as, for example, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, dihydroabietylamine or methylpiperidine.

"Hydrates" refers to those forms of the compounds of the above formula (I) which form a molecular compound (solvate) in the solid or liquid state through hydration with water. In the hydrates, the water molecules are attached through secondary valencies by intermolecular forces, in particular hydrogen bonds. Solid hydrates contain water as so-called water of crystallization in stoichiometric ratios, and the water molecules do not have to be equivalent in terms of their binding state. Examples of hydrates are sesquihydrates, monohydrates, dihydrates or trihydrates. Equally suitable are also the hydrates of salts of the compounds of the invention.

"Prodrugs" refers to those forms of the compounds of the above formula (I) which may themselves be biologically active or inactive but can be converted into the corresponding biologically active form (for example metabolically, solvolitically or in another way).

Halogen is fluorine, chlorine, bromine and iodine. Chlorine or fluorine are preferred.

(C₁-C₈)-Alkyl is a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl and n-hexyl. The corresponding alkyl groups with fewer carbon atoms are derived analogously from this definition, such as, for example, (C₁-C₆)-alkyl and (C₁-C₄)-alkyl. It is generally true that (C₁-C₄)-alkyl is preferred.

The meaning of the corresponding constituent of other more complex substituents is also derived from this definition, such as, for example, in the case of alkylsulfonyl,

hydroxyalkyl, hydroxyalkylcarbonyl, alkoxy-alkyl, alkoxycarbonyl-alkyl, alkanoylalkyl, aminoalkyl or alkylaminosalkyl.

5 (C₃-C₇)-Cycloalkyl is a cyclic alkyl radical having 3 to 7 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. The corresponding cycloalkyl groups with fewer carbon atoms are derived analogously from this definition, such as, for example, (C₃-C₅)-cycloalkyl. Cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl are preferred.

10 The meaning of the corresponding constituent of other more complex substituents such as, for example, cycloalkanoyl is also derived from this definition.

15 (C₂-C₆)-Alkenyl is a straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 6 carbon atoms. A straight-chain or branched alkenyl radical having 2 to 4 carbon atoms is preferred. Examples which may be mentioned are: vinyl, allyl, isopropenyl and n-but-2-en-1-yl.

20 (C₁-C₈)-Alkoxy is a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 8 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, n-heptoxy and n-octoxy. The corresponding alkoxy groups with fewer carbon atoms are derived analogously from this definition, such as, for example, (C₁-C₆)-alkoxy and (C₁-C₄)-alkoxy. It is generally true that (C₁-C₄)-alkoxy is preferred.

25 The meaning of the corresponding constituent of other more complex constituents such as, for example, alkoxy-alkyl, alkoxycarbonyl-alkyl and alkoxycarbonyl is also derived from this definition.

30 Mono- or di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl is an amino group which is linked via a carbonyl group and which has a straight-chain or branched or two identical or different straight-chain or branched alkyl substituents each having 1 to 4 carbon atoms.

Examples which may be mentioned are: methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, t-butylamino, *N,N*-dimethylamino, *N,N*-diethylamino, *N*-ethyl-*N*-methylamino, *N*-methyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino and *N*-t-butyl-*N*-methylamino.

5

(C₁-C₆)-Alkanoyl is a straight-chain or branched alkyl radical having 1 to 6 carbon atoms which has a double bonded oxygen atom in position 1 and is linked via position 1. Examples which may be mentioned are: formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, i-butyryl, pivaloyl, n-hexanoyl. The corresponding alkanoyl groups with fewer carbon atoms are derived analogously from this definition, such as, for example, (C₁-C₅)-alkanoyl, (C₁-C₄)-alkanoyl and (C₁-C₃)-alkanoyl. It is generally true that (C₁-C₃)-alkanoyl is preferred.

10

The meaning of the corresponding constituent of other more complex constituents such as, for example, cycloalkanoyl and alkanoylalkyl is also derived from this definition.

15

(C₃-C₇)-Cycloalkanoyl is a cycloalkyl radical as defined above which has 3 to 7 carbon atoms and which is linked via a carbonyl group.

20

(C₁-C₆)-Alkanoyloxymethyloxy is a straight-chain or branched alkanoyloxymethyloxy radical having 1 to 6 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: acetoxymethyloxy, propionoxymethyloxy, n-butyroxymethyloxy, i-butyroxymethyloxy, pivaloyloxymethyloxy, n-hexanoyloxymethyloxy. The corresponding alkanoyloxymethyloxy groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C₁-C₃)-alkanoyloxymethyloxy, are derived analogously from this definition. It is generally true that (C₁-C₃)-alkanoyloxymethyloxy is preferred.

25

(C₆-C₁₄)-Aryl is an aromatic radical having 6 to 14 carbon atoms. Examples which may be mentioned are: phenyl, naphthyl, phenanthrenyl and anthracenyl. The corresponding aryl groups with fewer carbon atoms, such as, for example, (C₆-C₁₀)-aryl, are derived analogously from this definition. It is generally true that (C₆-C₁₀)-aryl is preferred.

30

The meaning of the corresponding constituent of other more complex constituents such as, for example, arylcarbonyl is also derived from this definition.

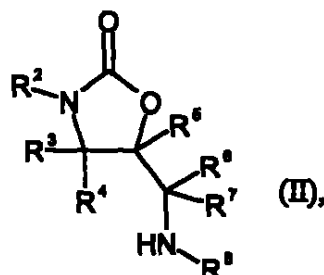
- 5 (C₅-C₁₀)-Heteroaryl or a 5- to 10-membered aromatic heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, O, N and/or NO (N-oxide) is a mono- or bicyclic heteroaromatic system which is linked via a ring carbon atom of the heteroaromatic system, optionally also via a ring nitrogen atom of the heteroaromatic system. Examples which may be mentioned are: pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridaziny, pyraziny, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 10 thiazolyl, oxazolyl or isoxazolyl, indoliziny, indolyl, benzo[b]thienyl, benzo[b]furyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridiny, quinazolinyl. The corresponding heterocycles with a smaller ring size such as, for example, 5- or 6-membered aromatic heterocycles are derived analogously from this definition. It is generally true that 5- or 6-membered aromatic heterocycles such as, for example, pyridyl, pyridyl N-oxide, pyrimidyl, pyridaziny, furyl and thienyl are preferred.
- 15

The meaning of the corresponding constituent of other more complex constituents such as, for example, (C₅-C₁₀)-heteroarylcarbonyl is also derived from this definition.

- 20 A 3- to 9-membered saturated or partially unsaturated, mono- or bicyclic, optionally benzo-fused heterocycle having up to 3 heteroatoms and/or hetero chain members from the series S, SO, SO₂, N, NO (N-oxide) and/or O is a heterocycle which may comprise one or more double bonds, which may be mono- or bicyclic, in which a benzene ring may be fused to two adjacent ring carbon atoms, and which is linked via a ring carbon atom or a ring nitrogen atom. Examples which may be mentioned are: tetrahydrofuryl, pyrrolidiny, pyrroliny, piperidiny, 1,2-dihydropyridiny, 1,4-dihydropyridiny, piperaziny, morpholiny, morpholiny N-oxide, thiomorpholiny, azepiny, 1,4-diazepiny and cyclohexyl. Piperidiny, morpholiny and pyrrolidiny are preferred.
- 25
- 30

The corresponding cyclic systems with a small ring size, such as, for example, 5- to 7-membered cyclic systems are derived analogously from this definition.

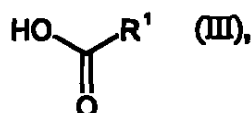
The compounds of the formula (I) can be prepared by either, in a process alternative,
5 [A] reacting compounds of the general formula (II)



10 in which

the radicals R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 have the meanings indicated above,

with carboxylic acids of the general formula (III)
15



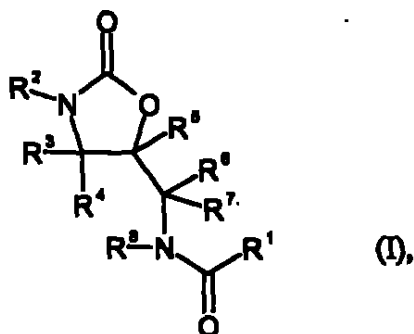
in which

20 the radical R^1 has the meaning indicated above,

or else with the corresponding carbonyl halides, preferably carbonyl chlorides,
or else with the corresponding symmetrical or mixed carboxylic anhydrides of
the carboxylic acids of the general formula (III) defined above

25

in inert solvents, where appropriate in the presence of an activating or coupling reagent and/or of a base, to give compounds of the general formula (I)



5

in which

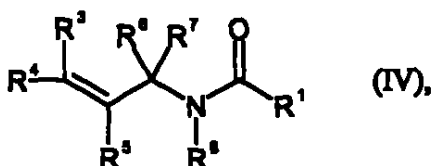
the radicals R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ have the meanings indicated above,

10

or else in a process alternative

[B] converting compounds of the general formula (IV)

15



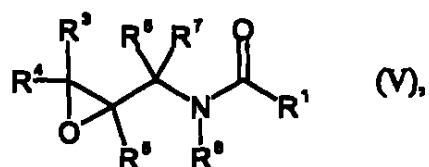
in which

the radicals R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ have the meanings indicated above,

20

with a suitable selective oxidizing agent in an inert solvent into the corresponding epoxide of the general formula (V)

- 22 -



in which

5

the radicals R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 have the meanings indicated above,

and are reacted in an inert solvent, where appropriate in the presence of a catalyst, with an amine of the general formula (VI)

10

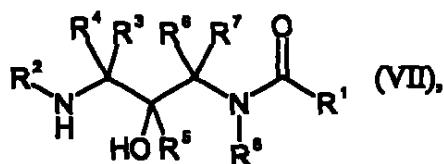


in which

15

the radical R^2 has the meaning indicated above,

initially preparing the compounds of the general formula (VII)



20

in which

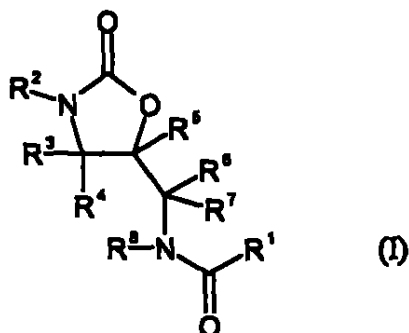
the radicals R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 have the meanings indicated above,

25

and

subsequently cyclizing in an inert solvent in the presence of phosgene or phosgene equivalents such as, for example, carbonyldiimidazole (CDI) to the compounds of the general formula (I)

5



in which

10

the radicals R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 have the meanings indicated above,

15

where, both for process alternative [A] and for process alternative [B] in the case where R^2 is a 3- to 7-membered saturated or partially unsaturated cyclic hydrocarbon radical having one or more identical or different heteroatoms from the group of N and S, it is possible for an oxidation with a selective oxidizing agent to the corresponding sulfone, sulfoxide or N-oxide to follow,

and/or

20

where, both for process alternative [A] and for process alternative [B] in the case where the compound prepared in this way has a cyano group in the molecule, it is possible for an amidination of this cyano group by conventional methods to follow,

25

115

- 24 -

and/or

5 where, both for process alternative [A] and for process alternative [B] in the case where the compound prepared in this way has a BOC amino protective group in the molecule, it is possible for an elimination of this BOC amino protective group by conventional methods to follow,

and/or

10 where, both for process alternative [A] and for process alternative [B] in the case where the compound prepared in this way has an aniline or benzylamine residue in the molecule, it is possible for a reaction of this amino group with various reagents such as carboxylic acids, carboxylic anhydrides, carbonyl chlorides, isocyanates, sulfonyl chlorides or alkyl halides to give the
15 corresponding derivatives to follow,

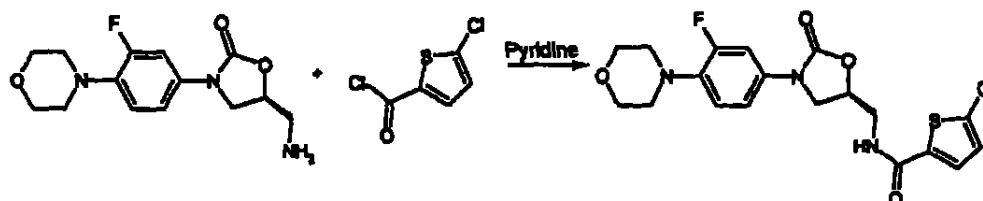
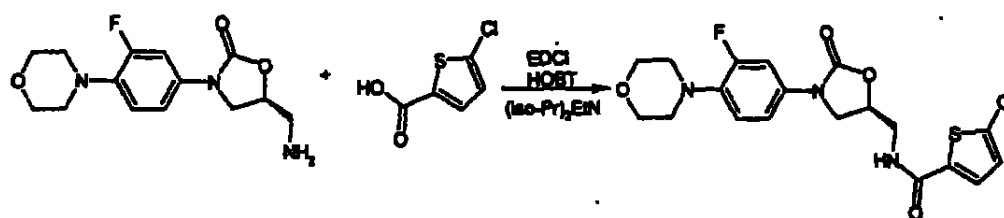
and/or

20 where, both for process alternative [A] and for process alternative [B] in the case where the compound prepared in this way has a phenyl ring in the molecule, it is possible for a reaction with chlorosulfonic acid and subsequent reaction with amines to give the corresponding sulfonamides to follow.

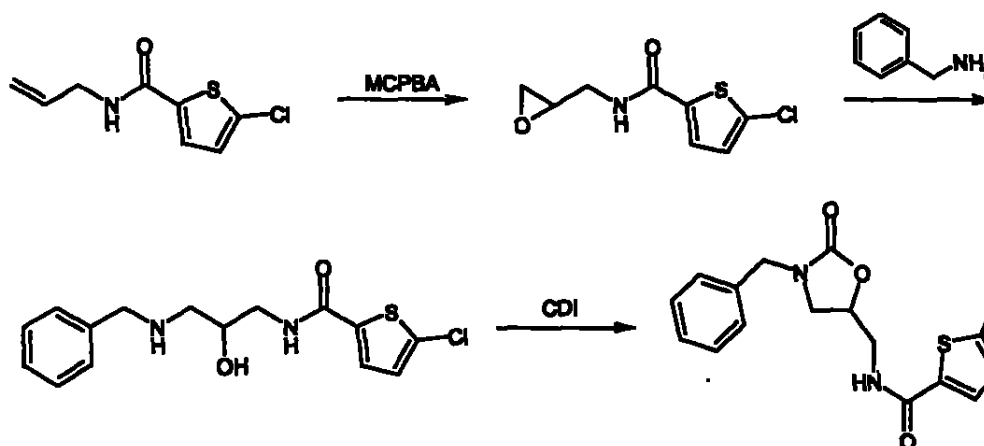
25 The processes can be illustrated by way of example by the following formula diagrams:

[A]

[A]



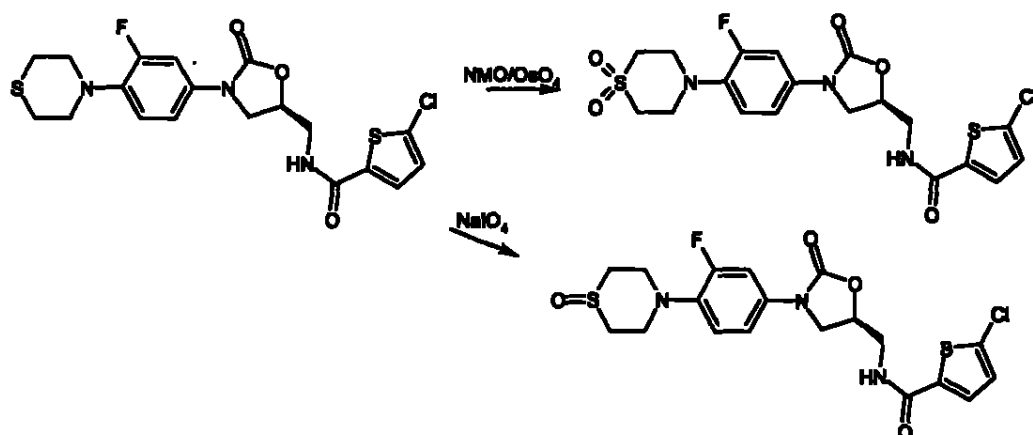
[B]



5

The oxidation step described above, which takes place where appropriate, can be illustrated by way of example by the following formula diagrams:

- 26 -



Solvents suitable for the processes described above are in these cases organic solvents which are inert under the reaction conditions. These include

5 halohydrocarbons such as dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, 1,2-dichloroethane, trichloroethane, tetrachloroethane, 1,2-dichloroethylene or trichloroethylene, ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, glycol dimethyl ether or diethylene glycol dimethyl ether, alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol or tert-butanol, hydrocarbons such as

10 benzene, xylene, toluene, hexane or cyclohexane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile, pyridine, hexamethylphosphoric triamide or water.

It is likewise possible to employ solvent mixtures composed of the aforementioned solvents.

15 Activating or coupling reagents suitable for the processes described above are in these cases the reagents normally used for these purposes, for example *N'*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimide · HCl, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, 1-hydroxy-1H-benzotriazole · H₂O and the like.

20 Suitable bases are the usual inorganic or organic bases. These preferably include alkali metal hydroxides such as, for example, sodium or potassium hydroxide or alkali metal carbonates such as sodium or potassium carbonate or sodium or

potassium methanolate or sodium or potassium ethanolate or potassium tert-butoxide or amides such as sodamide, lithium bis-(trimethylsilyl)amide or lithium diisopropylamide or amines such as triethylamine, diisopropylethylamine, diisopropylamine, 4-*N,N*-dimethylaminopyridine or pyridine.

5

The base can be employed in these cases in an amount of from 1 to 5 mol, preferably from 1 to 2 mol, based on 1 mol of the compounds of the general formula (II).

10

The reactions generally take place in a temperature range from -78°C to the reflux temperature, preferably in the range from 0°C to the reflux temperature.

The reactions can be carried out under atmospheric, elevated or reduced pressure (e.g. in the range from 0.5 to 5 bar), generally under atmospheric pressure.

15

Suitable selective oxidizing agents both the preparing epoxides and for the oxidation which is optionally carried out to the sulfone, sulfoxide or N-oxide are, for example, *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA), sodium metaperiodate, *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO), monoperoxyphthalic acid or osmium tetroxide.

20

The conditions used for preparing the epoxides are those customary for these preparations.

25

For detailed conditions for the process of oxidation, which is carried out where appropriate, to the sulfone, sulfoxide or N-oxide, reference may be made to the following literature: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 and WO-A-97/10223.

Reference is further made to Examples 14 to 16 detailed in the experimental part.

The amidination which is carried out where appropriate takes place under the usual conditions. For further details, reference may be made to Examples 31 to 35 and 140 to 147.

- 5 The compounds of the formulae (II), (III), (IV) and (VI) are known per se to the skilled worker or can be prepared by conventional methods. For oxazolidinones, in particular the 5-(aminomethyl)-2-oxooxazolidines required, cf. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673; W. A. Gregory et al.,
10 J. Med. Chem. 1989, 32, 1673.

A preferred compound A) of the formula (I) for use in combinations is 5-chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, the compound of Example 44.

15

- The combinations of the invention are suitable in particular for the prophylaxis and/or treatment of arterial thromboses and embolisms associated with coronary heart disease, impairments of cerebrovascular blood flow and impairments of peripheral arterial blood flow. Combinations of oxazolidinones of the formula (I) with platelet
20 aggregation inhibitors, anticoagulants and/or fibrinolytics are additionally suitable in particular for the prophylaxis and/or treatment of venous thromboses and pulmonary embolisms.

- The individual active ingredients of the combinations are known from the literature and for the most part commercially available. They may, where appropriate, just like
25 the oxazolidinones of the formula (I), be employed in subtherapeutically effective doses.

- Suitable for the prophylaxis and/or treatment of arterial vascular disorders is a
30 combination therapy of oxazolidinones of the formula (I) with lipid-lowering agents, in particular with HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) reductase

inhibitors such as, for example, cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), simvastatin (Zocor; US 4,444,784), pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), or with coronary therapeutic agents/vasodilators, in particular ACE
5 (angiotensin converting enzyme) inhibitors, such as, for example, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril, perindopril; AII (angiotensin II) receptor antagonists such as, for example, embusartan (US 5,863,930), losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan, temisartan; β -adrenoceptor antagonists such as, for example, carvedilol, alprenolol, bisoprolol,
10 acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol, timolol; α -1-adrenoceptor antagonists such as, for example, prazosin, bunazosin, doxazosin, terazosin; diuretics such as, for example, hydrochlorothiazide, furosemide, bumetanide, piretanide, torasemide, amiloride; dihydralazine; calcium channel blockers such as, for example, verapamil, diltiazem or dihydropyridine
15 derivatives such as, for example, nifedipine (Adalat) or nitrendipine (Bayotensin); substances which bring about an increase in cyclic guanosine monophosphate (cGMP), such as, for example, stimulators of soluble guanylate cyclase (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
20 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778).

The pharmacotherapeutic aim of treatment of a pre-existing coronary heart disease is to eliminate the imbalance between oxygen supply and oxygen demand in the areas of myocardium affected by the ischemia. Suitable for the treatment of a pre-existing
25 coronary heart disease is therefore in particular combination therapy of an oxazolidinone of the formula (I) with coronary therapeutic agents, in particular with β -adrenoceptor antagonists; ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors; A-II (angiotensin II) receptor antagonists; nitrates such as, for example, isosorbide 5-mononitrate, isosorbide dinitrate, glycerol trinitrate; substances which bring about an
30 increase in cyclic guanosine monophosphate (cGMP); calcium channel blockers. Most of these compounds are also employed for therapy of hypertension.

Thrombolytic therapy with plasminogen activators (thrombolytic/fibrinolytic agents) such as, for example, tissue plasminogen activator (t-PA), streptokinase, reteplase or urokinase has proved effective for reopening thrombotically occluded vessels. However, administration of plasminogen activators on their own does not prevent further growth of the thrombus. High doses of plasminogen activators may additionally mean an increased risk of bleeding. Combined administration of a thrombolytic agent with an oxazolidinone of the formula (I) for opening thrombotically occluded vessels associated with coronary heart disease, transient ischemic attacks, stroke, peripheral arterial occlusive diseases and pulmonary embolisms prevents further growth of the thrombus through inhibition of thrombin formation and thus reduces the risk of reocclusion. In addition, on combination therapy with a thrombolytic agent and an oxazolidinone of the formula (I) it is possible to reduce the dose of thrombolytic agent necessary for therapy, which leads to a reduction in the bleeding complications and thus represents a considerable advantage over monotherapy.

Oxazolidinones of the formula (I) can also be given in combination with other substances with anticoagulant activity (anticoagulants) for the prophylaxis and/or treatment of arterial, intracardiac and venous thromboembolic disorders. Combination therapy of oxazolidinones of the formula (I) in particular with heparin (UFH), lower molecular weight heparins (LMWH) such as, for example, tinzaparin, certoparin, parnaparin, nadroparin, ardeparin, enoxaparin, reviparin, dalteparin or direct thrombin inhibitors such as, for example, hirudin leads to an enhanced antithrombotic effect.

Oxazolidinones of the formula (I) can additionally also be given in combination with platelet aggregation-inhibiting substances (platelet aggregation inhibitors) for the prophylaxis and/or treatment of arterial, intracardiac and venous thromboembolic disorders. An endothelial lesion is associated with adhesion to the wall and activation of blood platelets and simultaneous stimulation of coagulation. This leads to the

172
formation of platelet- and fibrin-containing thrombi, and the platelets contribute to stabilizing the fibrin matrix (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, pages 1151-1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, 5 edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Simultaneous inhibition of coagulation and of platelet aggregation therefore leads to an enhanced antithrombotic effect. Particularly suitable for combination therapy are combinations of an oxazolidinone of the formula (I) with platelet aggregation inhibitors such as, for example, aspirin, ticlopidin (Ticlid), 10 clopidogrel (Plavix); fibrinogen receptor antagonists; (glycoprotein IIb/IIIa antagonists) such as, for example, abciximab, eptifibatide, tirofiban, lamifiban, lefradafiban.

15 All usual administration forms are suitable for administering the combinations of the invention. Administration preferably takes place orally, lingually, sublingually, buccally, rectally, topically or parenterally (i.e. avoiding the intestinal tract, i.e. intravenous, intraarterial, intracardiac, intracutaneous, subcutaneous, transdermal, intraperitoneal or intramuscular).

20 The present invention includes pharmaceutical preparations which, besides non-toxic, inert pharmaceutically suitable excipients and/or carriers, comprise one or more combinations of the invention or which consist of a combination of the invention, and processes for producing these preparations.

25 The combinations of the invention are intended to be present in the abovementioned pharmaceutical preparations in a concentration of about 0.1 to 99.5, preferably about 0.5 to 95, % by weight of the complete mixture.

30 The abovementioned pharmaceutical preparations may, besides the combinations of the invention, also comprise further active pharmaceutical ingredients.

The abovementioned pharmaceutical preparations can be produced in a conventional way by known methods, e.g. by mixing the active ingredient or active ingredients with the carrier(s).

- 5 It has generally proved advantageous to administer the combinations of the invention in total amounts of about 0.001 to 100 mg/kg, preferably about 0.01 to 100 mg/kg, in particular about 0.1 to 10 mg/kg, of body weight every 24 hours, where appropriate in the form of a plurality of single doses, to achieve the desired results.
- 10 It may nevertheless be necessary where appropriate to depart from the aforementioned amounts, in particular depending on the body weight, on the nature of the administration route, the type and severity of the disorder, on the individual behavior toward the medicament, on the nature of the formulation and on the time or interval over which administration takes place. Thus, it may be sufficient in some
- 15 cases to make do with less than the aforementioned minimum amount, whereas in other cases the upper limit mentioned must be exceeded. It may be advisable, for example when relatively large amounts are administered, to distribute these over the day, in particular either in a plurality of single doses or as continuous infusion.
- 20 The invention therefore further relates to the combinations defined above for the prophylaxis and/or treatment of disorders.

The invention further relates to medicaments comprising at least one of the combinations defined above and, where appropriate, further active pharmaceutical

25 ingredients.

The invention further relates to the use of the combinations defined above for producing medicaments for the prophylaxis and/or treatment of the disorders described above, preferably thromboembolic disorders, in particular myocardial

30 infarction, angina pectoris (including unstable angina), sudden heart death, reocclusions and restenoses after an angioplasty or aortocoronary bypass, stroke,

- 33 -

transient ischemic attacks, peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep venous thromboses.

The percentage data in the following examples are based in each case on weight;
5 parts are parts by weight.

125/224

Examples

A Assessment of the physiological activity

5 1. **Physiological activity of compounds of the formula (I)**

The compounds of the formula (I) act in particular as selective inhibitors of coagulation factor Xa and do not inhibit, or also inhibit only at distinctly higher concentrations, other serine proteases such as thrombin, plasmin or trypsin.

10

Inhibitors of coagulation factor Xa are referred to as "selective" when their IC₅₀ values for factor Xa inhibition are 100-fold, preferably 500-fold, in particular 1000-fold, smaller than the IC₅₀ values for the inhibition of other serine proteases, in particular thrombin, plasmin and trypsin, reference being made concerning the test methods for the selectivity to the test methods of Examples A-1) a.1) and a.2) described below.

15

The particularly advantageous biological properties of the compounds of the formula (I) can be ascertained by the following methods.

20

a) Test description (in vitro)

a.1) Measurement of factor Xa inhibition

25 The enzymatic activity of human factor Xa (FXa) was measured via the conversion of an FXa-specific chromogenic substrate. In this case, factor Xa eliminates p-nitroaniline from the chromogenic substrate. The determinations were carried out in microtiter plates as follows.

30 The test substances were dissolved in various concentrations in DMSO and incubated with human FXa (0.5 nmol/l dissolved in 50 mmol/l tris buffer [C,C,C-

- 35 -

tris(hydroxymethyl)-aminomethane], 150 mmol/l NaCl, 0.1% BSA (bovine serum albumine), pH = 8.3) at 25°C for 10 minutes. Pure DMSO serves as control. The chromogenic substrate (150 µmol/l Pefachrome® FXa from Pentapharm) was then added. After incubation at 25°C for 20 minutes, the extinction at 405 nm was determined. The extinctions of the test mixtures with test substance were compared with the control mixtures without test substance, and the IC₅₀ values were calculated therefrom.

a.2) Selectivity determination

Selective FXa inhibition was demonstrated by investigating the inhibition by the test substances of other human serine proteases such as thrombin, trypsin, plasmin. The enzymatic activity of thrombin (75 mU/ml), trypsin (500 mU/ml) and plasmin (3.2 nmol/l) was determined by dissolving these enzymes in tris buffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8.0) and incubating with test substance or solvent for 10 minutes. The enzymatic reaction was then started by adding the appropriate specific chromogenic substrates (Chromozym Thrombin® from Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® from Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® from Boehringer Mannheim), and the extinction was determined at 405 nm after 20 minutes. All determinations were carried out at 37°C. The extinctions of the test mixtures with test substance were compared with the control samples without test substance, and the IC₅₀ values were calculated therefrom.

a.3) Determination of the anticoagulant effect

The anticoagulant effect of the test substances was determined in vitro in human plasma. For this purpose, human blood was collected in a 0.11 molar sodium citrate solution in the sodium citrate/blood mixing ratio of 1/9. The blood was thoroughly mixed after collection and centrifuged at about 2000 g for 10 minutes. The supernatant was removed by pipette. The prothrombin time (PT, synonym: Quick's test) was determined in the presence of varying concentrations of test substance or

127

the appropriate solvent using a commercially available test kit (Neoplastin® from Boehringer Mannheim). The test compounds were incubated with the plasma at 37°C for 10 minutes. Coagulation was then induced by adding thromboplastin, and the time of onset of coagulation was determined. The concentration of test substance which brings about a doubling of the prothrombin time was found.

b) Determination of the antithrombotic effect (in vivo)

b.1) Arteriovenous shunt model (rat)

Fasting male rats (strain: HSD CPB:WU) weighing 200-250 g were anesthetized with a Rompun/Ketavet solution (12 mg/kg/50 mg/kg). Thrombus formation was induced in an arteriovenous shunt by a method based on that described by Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214. For this purpose, the left jugular vein and the right carotid artery were exposed. An extracorporeal shunt was formed between the two vessels using a 10 cm-long polyethylene tube (PE 60). This polyethylene tube was secured in the middle by tying in a further 3 cm-long polyethylene tube (PE 160) which contained a roughened nylon thread forming a loop to produce a thrombogenic surface. The extracorporeal circulation was maintained for 15 minutes. The shunt was then removed and the nylon thread with the thrombus was immediately weighed. The blank weight of the nylon thread had been found before the start of the experiment. The test substances were administered either intravenously through the tail vein or orally by gavage to conscious animals before setting up the extracorporeal circulation. The results are shown in Table 1:

Table 1: Antithrombotic effect in the arteriovenous shunt model (rat) after oral or intravenous administration

Example	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
1		10

Example	ED ₅₀ [mg/kg] p.o.	ED ₅₀ [mg/kg] i.v.
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

b.2) Arterial thrombosis model (rat)

5 Fasting male rats (strain: HSD CPB: WU) were anesthetized as described above. The rats had an average weight of about 200 g. The left carotid artery was exposed (about 2 cm). Formation of an arterial thrombus was induced by mechanical injury to the vessel by a method based on that described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. For this purpose, the exposed carotid artery was clamped off from the blood flow, cooled to -12°C in a
10 metal channel for 2 minutes and, to standardize the thrombus size, simultaneously compressed with a weight of 200 g. The blood flow was then additionally reduced by a clip placed around the carotid artery distal from the injured section of vessel. The proximal clamp was removed, and the wound was closed and reopened after 4 hours in order to remove the injured section of vessel. The section of vessel was opened
15 longitudinally and the thrombus was removed from the injured section of vessel. The wet weight of the thrombi was measured immediately. The test substances were administered either intravenously via the tail vein or orally by gavage to conscious animals at the start of the experiment.

20 b.3) Venous thrombosis model (rat)

Fasting male rats (strain: HSD CPB: WU) were anesthetized as described above. The rats had an average weight of about 200 g. The left jugular vein was exposed (about

2 cm). Formation of a venous thrombus was induced by mechanical injury to the vessel by a method based on that described by K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119. For this purpose, the exposed jugular vein was clamped off from the blood flow, cooled to -12°C in a metal channel for 2 minutes and, to standardize the thrombus size, simultaneously compressed with a weight of 200 g. The blood flow was reopened and the wound was closed. After 4 hours, the wound was reopened in order to remove the thrombi from the injured sections of vessels. The wet weight of the thrombi was measured immediately. The test substances were administered either intravenously via the tail vein or orally by gavage to conscious animals at the start of the experiment.

2. Physiological activity of the combinations of compounds of the formula (I)

15 a) In vivo investigations in a rat thrombosis model

The carotid artery of rats (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) was exposed under anesthesia. A piece of filter paper impregnated with an aqueous 10% strength FeCl_3 solution (dissolved in 1N aqueous hydrochloric acid) was cautiously pushed underneath the exposed vessel in accordance with the method described by Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269-280, 1990). After 3 minutes, the piece of filter paper was removed. The carotid artery was removed after 15 minutes, and the thrombus was detached and immediately weighed. The animals (10 rats per group) had been pretreated with 1 mg/kg of each of the individual active ingredients (oxazolidinone of the formula (I) and combination active ingredient) or with the combination of 1 mg/kg oxazolidinone of the formula (I) and 1 mg/kg combination active ingredient. The animals in the control group had been treated with the corresponding solvent. The statistical significance was calculated using Student's t-test. Values with $p < 0.05$ are regarded as a statistically significant effect (Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). The results are shown in Table 2:

Table 2: Synergistic antithrombotic effect of the combination of an oxazolidinone of the formula (I) with a platelet aggregation inhibitor

Reduction in thrombus weight after oral treatment with		
Compound of Example 44 [1 mg/kg]	Clopidogrel [1 mg/kg]	Combination of the compound of Example 44 [1 mg/kg] with clopidogrel [1 mg/kg]
22%	28%	39%
no effect ($p > 0.05$)	no effect ($p > 0.05$)	effect ($p < 0.05$)

5

As shown in Table 2, a synergistic effect is achieved with the combination of an oxazolidinone of the formula (I) such as the compound of Example 44 with a platelet aggregation inhibitor such as clopidogrel, i.e. the two components mutually enhance their effect. In single dosage, both compounds were inactive at the dose investigated.

10

Combination of the two compounds by contrast led to a significant reduction in the thrombus weight. Combination of oxazolidinones of the formula (I) with a platelet aggregation-inhibiting substance is therefore able to improve antithrombotic therapy considerably.

B Preparation examples**Starting compounds**

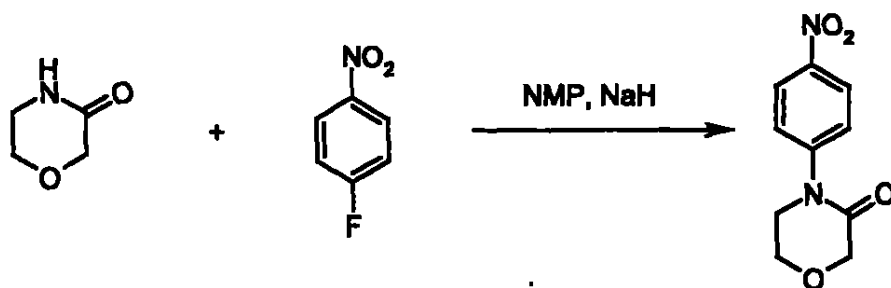
- 5 The preparation of 3-morpholinone is described in US 5 349 045.

The preparation of N-(2,3-epoxypropyl)phthalimide is described in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483.

- 10 The substituted anilines can be obtained by reacting, for example, 4-fluoronitrobenzene, 2,4-difluoronitrobenzene or 4-chloronitrobenzene with the appropriate amines or amides in the presence of a base. This can also take place with use of Pd catalysts such as Pd(OAc)₂/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) or copper (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225). Haloaromatic compounds without a nitro group can initially be converted into the corresponding amides in exactly the same way in order to be subsequently nitrated in position 4 (US3279880).
- 15

I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzene

20



- 25 2 mol (202 g) of morpholin-3-one (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) are dissolved in 2 l of N-methylpyrrolidone (NMP). 88 g (2.2 mol) of sodium hydride (60% in paraffin) are then added in portions over a period of 2 h. After hydrogen evolution ceases, 282 g (2 mol) of 4-fluoronitrobenzene are added dropwise while

cooling at room temperature over the course of 1 h, and the reaction mixture is then stirred overnight. Subsequently, 1.7 l of the liquid volume are distilled out at 12 mbar and 76°C, the residue is poured into 2 l of water, and this mixture is extracted twice with 1 l of ethyl acetate each time. The combined organic phases are washed with water and then dried over sodium sulfate, and the solvent is distilled off in vacuo. Purification takes place by chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (1:1) and subsequent crystallization from ethyl acetate. The product is obtained as 78 g of a colorless to brownish solid in 17.6% of theory.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.86 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.08 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.49 (s, 2 H, CH₂CO), 7.61 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH), 8.28 (d, 2 H, ³J=8.95 Hz, CHCH)

MS (r.l.%) = 222 (74, M⁺), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

The following compounds were synthesized analogously:

3-fluoro-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene

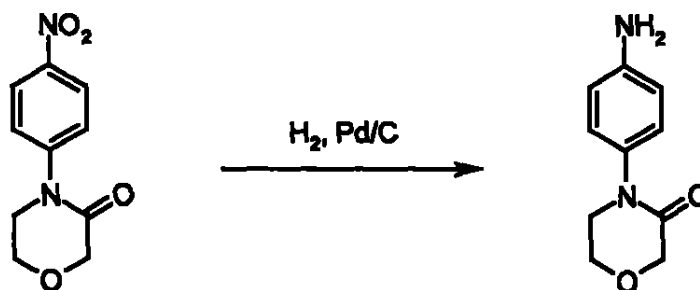
4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-piperidonyl)nitrobenzene

4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

3-fluoro-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzene

II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)aniline



63 g (0.275 mol) of 4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzene are dissolved in 200 ml of tetrahydrofuran in an autoclave, 3.1 g of Pd/C (5%) are added, and the mixture is

hydrogenated under a hydrogen pressure of 50 bar at 70°C for 8 h. After filtration of the catalyst, the solvent is distilled out in vacuo and the product is purified by crystallization from ethyl acetate. The product is obtained as 20 g of a colorless to blueish solid in 37.6% of theory.

5

Purification can also take place by chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.67 (m, 2 H, CH₂CH₂), 3.99 (m, 2 H, CH₂CH₂), 4.27 (s, 2 H, CH₂CO), 6.68 (d, 2 H, ³J=8.71 Hz, CHCH), 7.03 (d, 2 H, ³J=8.71 Hz, CHCH)

10

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

The following compounds were synthesized analogously:

15

3-fluoro-4-(4-morpholin-3-onyl)aniline

4-(N-piperidonyl)aniline

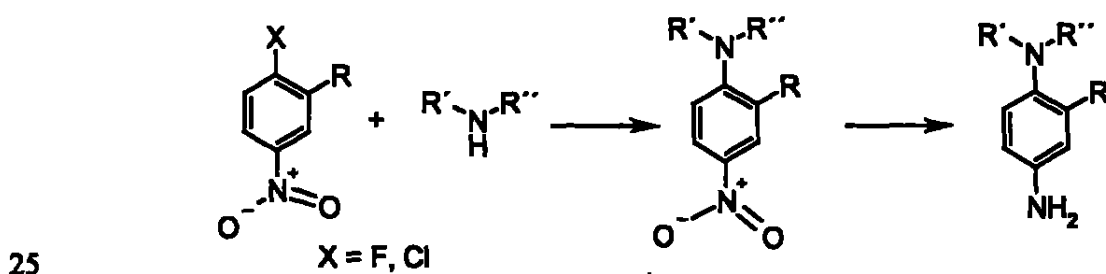
3-fluoro-4-(N-piperidonyl)aniline

4-(N-pyrrolidonyl)aniline

3-fluoro-4-(N-pyrrolidonyl)aniline

20

General method for preparing 4-substituted anilines by reacting 1-fluoro-4-nitrobenzenes and 1-chloro-4-nitrobenzenes with primary or secondary amines and subsequent reduction



Equimolar amounts of the fluoronitrobenzene or chloronitrobenzene and of the amine are dissolved in dimethyl sulfoxide or acetonitrile (0.1 M to 1 M solution) and stirred at 100°C overnight. After cooling to RT, the reaction mixture is diluted with ether and washed with water. The organic phase is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. If a precipitate is obtained in the reaction mixture, it is filtered off and washed with ether or acetonitrile. If product is also to be found in the mother liquor, this is worked up with ether and water as described. The crude products can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/cyclohexane and dichloromethane/ethanol mixtures).

10

For the subsequent reduction, the nitro compound is dissolved in methanol, ethanol or ethanol/dichloromethane mixtures (0.01 M to 0.5 M solution), mixed with palladium on carbon (10%) and stirred under hydrogen of atmospheric pressure overnight. This is followed by filtration and concentration. The crude product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

15

Alternatively, iron powder can also be used as reducing agent. For this purpose, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of acetic acid) are added in portions over the course of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

20

25

The following starting compounds were prepared in an analogous manner:

30

III-1. Tert-butyl 1-(4-aminophenyl)-L-prolinate

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

HPLC.(method 4): $rt = 2.79$ min.

III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinecarboxamide

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

5 HPLC (method 4): $rt = 0.59$ min.

III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinecarboxamide

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

HPLC (method 4): $rt = 0.57$ min.

10

III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinone

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

HPLC (method 4): $rt = 0.64$ min.

15 **III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamide**

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

HPLC (method 4): $rt = 0.72$ min.

III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol

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

HPLC (method 4): $rt = 0.60$ min.

III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol

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

25 HPLC (method 4): $rt = 0.59$ min.

III-8. Ethyl 1-(4-aminophenyl)-2-piperidinecarboxylate

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

HPLC (method 4): $rt = 2.43$ min.

30

III-9. [1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinyl]methanol

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

HPLC (method 4): rt = 0.79 min.

5 **III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamine**

starting from 2-methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazole (Ziegler, Carl B., et al.;
J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

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

HPLC (method 4): rt = 0.54 min.

10

III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)aniline

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

HPLC (method 7): rt = 3.40 min.

15 **III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)aniline**

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

HPLC (method 4): rt = 0.78 min.

III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamide

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

HPLC (method 4): rt = 0.77 min.

III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)aniline

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

25 HPLC (method 4): rt = 0.67 min.

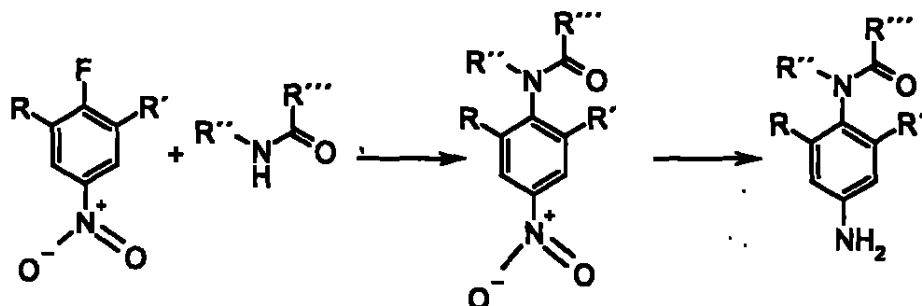
III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanone

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

HPLC (method 4): rt = 0.77 min.

30

General method for preparing 4-substituted anilines by reacting 1-fluoro-4-nitrobenzenes with amides and subsequent reduction



5

The amide is dissolved in DMF, and 1.5 equivalents of potassium tert-butoxide are added. The mixture is stirred at RT for 1 h, and then 1.2 equivalents of the 1-fluoro-4-nitrobenzene are added in portions. The reaction mixture is stirred at RT overnight, diluted with ether or ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/ethanol mixtures).

10

For the subsequent reduction, the nitro compound is dissolved in ethanol (0.01 M to 0.5 M solution), mixed with palladium on carbon (10%) and stirred under hydrogen of atmospheric pressure overnight. This is followed by filtration and concentration. The crude product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

15

20

Alternatively, iron powder can also be used as reducing agent. For this purpose, the nitro compound is dissolved in acetic acid (0.1 M to 0.5 M solution) and, at 90°C, six equivalents of iron powder and water (0.3 to 0.5 times the volume of acetic acid) are added in portions over the course of 10-15 min. After a further 30 min at 90°C, the mixture is filtered and the filtrate is concentrated. The residue is worked up by extraction with ethyl acetate and 2N sodium hydroxide solution. The organic phase is

25

dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/ethanol mixtures) or preparative reversed phase HPLC (acetonitrile/water mixtures).

- 5 The following starting compounds were prepared in an analogous manner:

IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinone

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

HPLC (method 4): rt = 2.98 min

10

IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinone

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

HPLC (method 4): rt = 2.54 min.

15

IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinone

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

HPLC (method 4): rt = 1.96 min.

IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinone

20

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

HPLC (method 4): rt = 0.71 min.

IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitrile

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

25

HPLC (method 4): rt = 1.85 min.

IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinone

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

HPLC (method 4): rt = 2.27 min.

30

IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinone

starting from 2-fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzene (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

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

5 HPLC (method 4): rt = 0.77 min.

IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinone

starting from 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene:

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

10 HPLC (method 4): rt = 0.60 min.

IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinone

starting from 2-methyl-3-morpholinone (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

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

HPLC (method 4): rt = 2.27 min.

IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinone

starting from 6-methyl-3-morpholinone (EP 350 002):

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

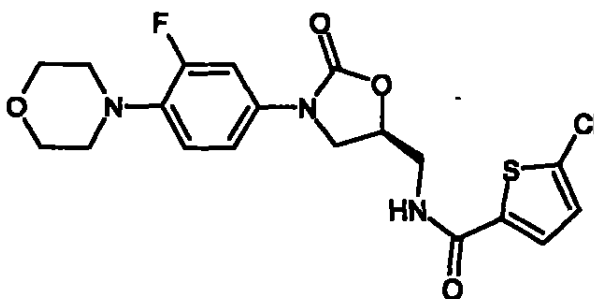
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

Synthesis examples

The following Examples 1 to 13, 17 to 19 and 36 to 57 relate to process variant [A].

5 Example 1

Preparation of 5-chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide



10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.25 g, 1.52 mmol) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBT) (0.3 g, 1.3 equivalents) are dissolved in 9.9 ml of DMF. 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 equivalents) of N'-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) is added and, at room temperature, 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) is added dropwise. The mixture is stirred at room temperature overnight. 2 g of silica gel are added and the mixture is evaporated to dryness in vacuo. The residue is chromatographed on silica gel with a toluene/ethyl acetate gradient. 0.412 g (61.5% of theory) of the target compound is obtained with a melting point (m.p.) of 197°C.

15

20

R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.29 (precursor = 0.0);

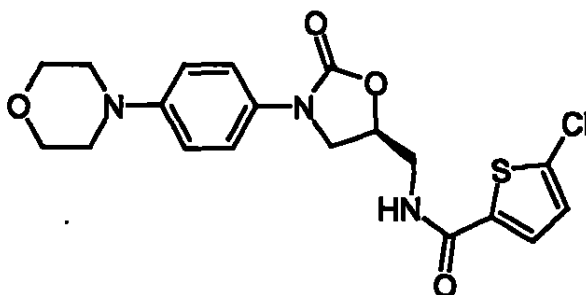
MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl pattern;

25

¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

Example 2

5-Chloro-N-[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide



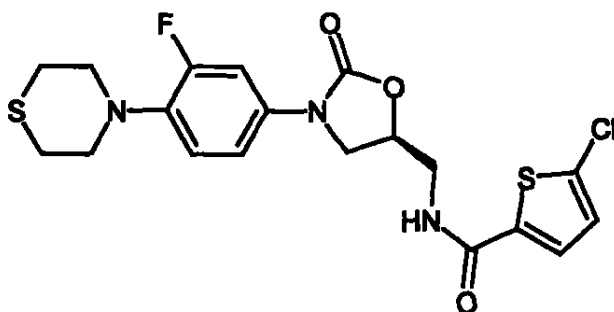
5

is obtained analogously from benzyl 4-morpholinophenylcarbamate via the stage of (5S)-5-(aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (see Example 1).

10 M.p.: 198°C;

IC₅₀ = 43 nM;R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.24.**Example 3**

5-Chloro-N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide



20

is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680).

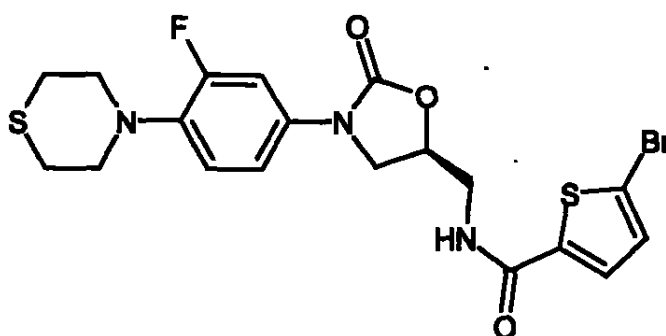
M.p.: 193°C;

Yield: 82%;

R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.47 (precursor = 0.0).

5 **Example 4**

5-Bromo-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



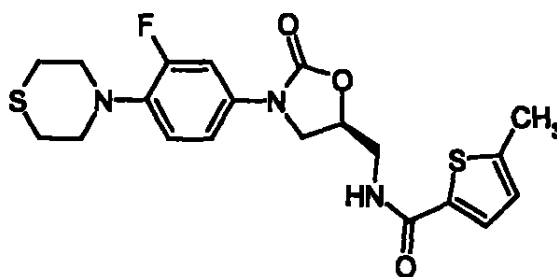
10

is obtained analogously from 5-bromothiophene-2-carboxylic acid.

M.p.: 200°C.

Example 5

15 **N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophenecarboxamide**



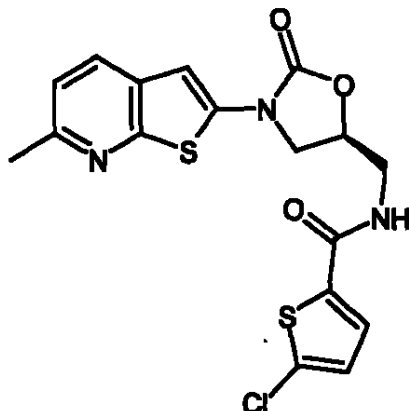
is obtained analogously from 5-methylthiophene-2-carboxylic acid.

20

M.p.: 167°C.

Example 6

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide



5

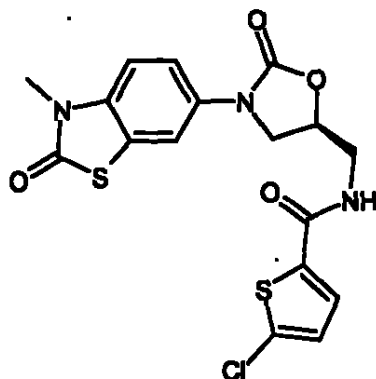
is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see EP-A-785 200).

M.p.: 247°C.

10

Example 7

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide



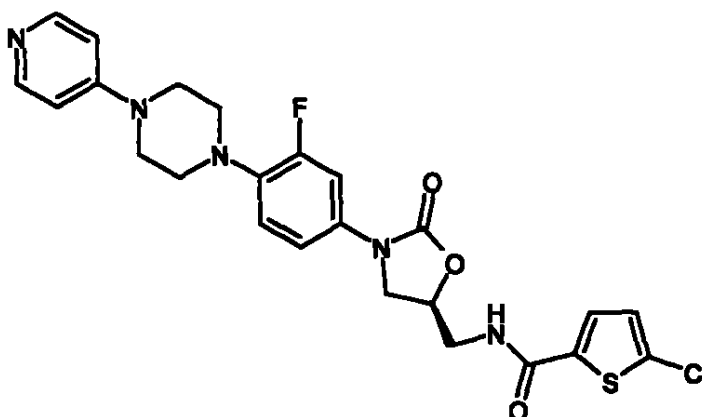
15

is obtained analogously from 6-[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (for preparation, see EP-A-738 726).

M.p.: 217°C.

Example 8

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



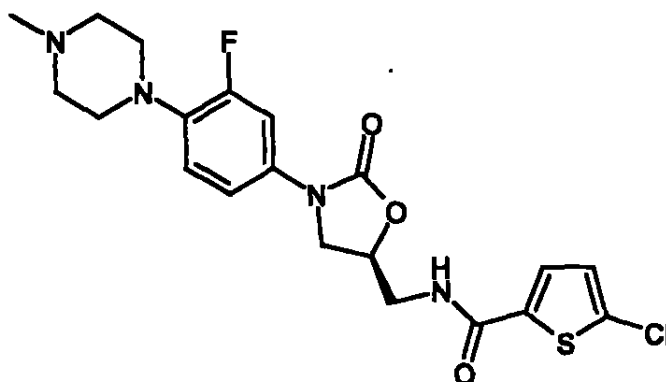
5

is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (preparation in analogy to J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727).

10 MS (ESI) 516 (M+H), Cl pattern.

Example 9

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



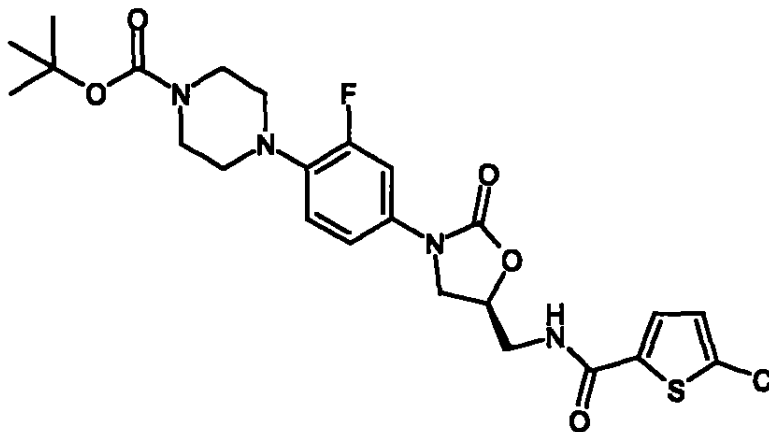
5

is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one.

10

Example 10

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



15

is obtained analogously from (5S)-5-(aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see WO-A-93/23384 which has already been cited).

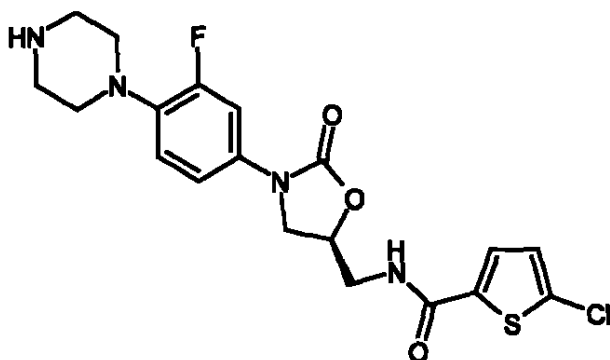
M.p.: 184°C;

5 R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.42.

Example 11

5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

10



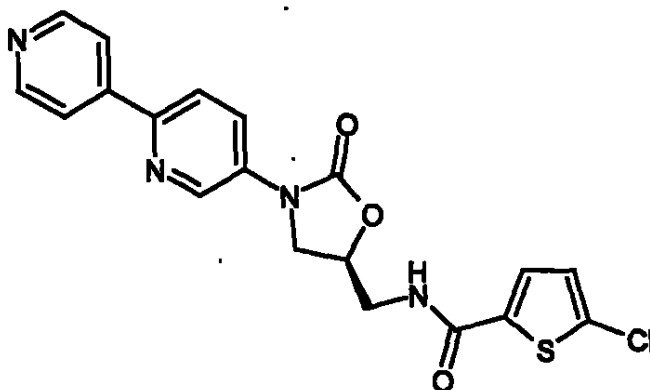
is obtained by reacting Example 12 with trifluoroacetic acid in methylene chloride.

IC₅₀ = 140 nM;

15 ¹H-NMR [d₆-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

Example 12

5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



5

is obtained analogously from (5S)-5-aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see EP-A-789 026).

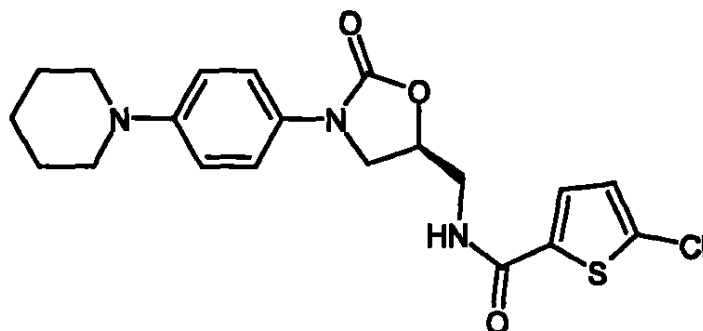
R_f (SiO₂, ethyl acetate/ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl pattern.

10

Example 13

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



15

is obtained from 5-(hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one (for preparation, see DE 2708236) after mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis and reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid.

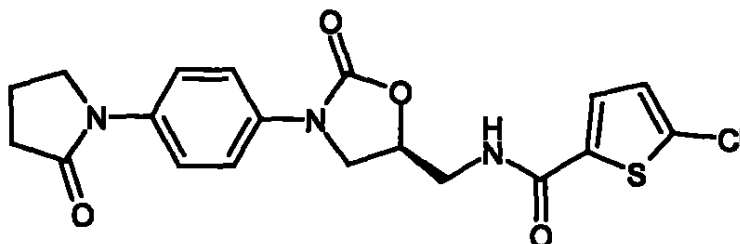
R_f (SiO₂, ethyl acetate/toluene 1:1) = 0.31;

M.p. 205°C.

Example 17

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

5



5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide is obtained from 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one (for preparation, see Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) in analogy to the known synthesis scheme (see S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 673) after reaction with benzyloxycarbonyl chloride, subsequent reaction with *R*-glycidyl butyrate, mesylation, reaction with potassium phthalimide, hydrazinolysis in methanol and finally reaction with 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid. The 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide obtained in this way has an IC₅₀ of 4 nM (test method for the IC₅₀ according to Example A-1. a.1) "Measurement of factor Xa inhibition" described above).

M.p.: 229°C;
R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.05 (precursor: = 0.0);
MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl pattern), 420.0 (72%, M+H, Cl pattern), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);
¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

The individual stages in the synthesis of Example 17 described above, with the respective precursors, are as follows:

5 4.27 g (25.03 mmol) of benzyl chloroformate are slowly added to 4 g (22.7 mmol) of 1-(4-aminophenyl)pyrrolidin-2-one and 3.6 ml (28.4 mmol) of N,N-dimethylaniline in 107 ml of tetrahydrofuran at -20°C. The mixture is stirred at -20°C for 30 minutes and then allowed to reach room temperature. 0.5 l of ethyl acetate is added, and the organic phase is washed with 0.5 l of saturated NaCl solution. The removed organic phase is dried with MgSO₄, and the solvent is evaporated in vacuo. The residue is
10 triturated with diethyl ether and filtered off with suction. 5.2 g (73.8% of theory) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate are obtained as pale beige crystals with a melting point of 174°C.

7.27 ml of a 2.5 M solution of n-butyllithium (BuLi) in hexane are added dropwise to
15 1.47 g (16.66 mmol) of isoamyl alcohol in 200 ml of tetrahydrofuran under argon at -10°C, a further 8 ml of the BuLi solution being necessary until the color of the added N-benzylidenebenzylamine indicator changed. The mixture is stirred at -10°C for 10 minutes and cooled to -78°C, and a solution of 4.7 g (15.14 mmol) of benzyl 4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenylcarbamate is slowly added. Then a further 4 ml of n-
20 BuLi solution are added until the color of the indicator changes to pink. The mixture is stirred at -78°C for 10 minutes and 2.62 g (18.17 mmol) of R-glycidyl butyrate are added, and the mixture is stirred at -78°C for 30 minutes.

The mixture is allowed to reach room temperature overnight, 200 ml of water are
25 added to the mixture, and the THF content is evaporated in vacuo. The aqueous residue is extracted with ethyl acetate, and the organic phase is dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. The residue is triturated with 500 ml of diethyl ether, and the crystals which have separated out are filtered off with suction in vacuo.

3.76 g (90% of theory) of (5R)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one are obtained with a melting point of 148°C and an R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.04 (precursor = 0.3).

5 3.6 g (13.03 mmol) of (5R)-5-(hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and 2.9 g (28.67 mmol) of triethylamine are introduced into 160 ml of dichloromethane at 0°C with stirring. 1.79 g (15.64 mmol) of methanesulfonyl chloride are added with stirring, and the mixture is stirred at 0°C for 1.5 hours and at room temperature for 3 h.

10

The reaction mixture is washed with water and the aqueous phase is extracted once more with methylene chloride. The combined organic extracts are dried with MgSO₄ and evaporated. The residue (1.67 g) is then dissolved in 70 ml of acetonitrile, 2.62 g (14.16 mmol) of potassium phthalimide are added, and the mixture is stirred in a closed vessel at 180°C in a microwave oven for 45 minutes.

15

The mixture is filtered off from the insoluble residue, the filtrate is concentrated in vacuo, the residue (1.9 g) is dissolved in methanol, and 0.47 g (9.37 mmol) of hydrazine hydrate is added. The mixture is boiled for 2 hours and cooled, saturated sodium bicarbonate solution is added, and the mixture is extracted six times with a total of 2 l of methylene chloride. The combined organic extracts of the crude (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one are dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo.

20

25 The final stage, 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, is prepared by dissolving 0.32 g (1.16 mmol) of the (5S)-5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one prepared above, 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (0.19 g; 1.16 mmol) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole hydrate (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 30 7.6 ml of DMF. 0.29 g (1.51 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide (EDCI) is added and, at room temperature, 0.3 g (0.4 ml;

2.32 mmol, 2 equivalents) of diisopropylethylamine (DIEA) is added dropwise. The mixture is stirred at room temperature overnight.

5 The mixture is evaporated to dryness in vacuo, and the residue is dissolved in 3 ml of DMSO and chromatographed on an RP-MPLC with acetonitrile/water/0.5% TFA gradients. The acetonitrile content is evaporated off from the appropriate fractions, and the precipitated compound is filtered off with suction. 0.19 g (39% of theory) of the target compound is obtained.

10 The following were prepared in an analogous manner:

Example 18

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

15

The compound 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide is obtained from 4-pyrrolidin-1-ylaniline (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) in analogy to Example 17.

20

IC₅₀=40 nM;

M.p.: 216°C;

R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.31 [precursor: = 0.0].

Example 19

25

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

30

The compound 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide is obtained analogously from N,N-diethylphenyl-1,4-diamine (US-A-2 811 555; 1955).

152
160

- 61 -

IC₅₀=270 nM;

M.p.: 181°C;

R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.25 [precursor: = 0.0].

5 **Example 36**

5-Chloro-N-(((5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

starting from 2-methyl-4-(4-morpholinyl)aniline (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.*
10 1948, 70, 2223):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]⁺, 100), Cl pattern;

HPLC (method 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC₅₀: 1.26 μM

15 **Example 37**

5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

starting from 3-chloro-4-(4-morpholinyl)aniline (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.*
20 1977, 66, 1204):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]⁺, 100), Cl₂ pattern;

HPLC (method 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC₅₀: 33 nM

Example 38

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

5 starting from 4-(4-morpholinylsulfonyl)aniline (Adams *et al.* *J.Am.Chem.Soc.* 1939, 61, 2342):

MS (ESI): m/z (%) = 486 ($[M+H]^+$, 100), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 4.07 (100).

IC₅₀: 2 μ M

10

Example 39

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

15 starting from 4-(1-azetidinylsulfonyl)aniline:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 473 ($[M+NH_4]^+$, 100), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 4.10 (100).

IC₅₀: 0.84 μ M

20

Example 40

5-Chloro-*N*-(((5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

starting from 4-amino-*N,N*-dimethylbenzenesulfonamide (I.K.Khanna *et al.* *J.Med.Chem.* 1997, 40, 1619):

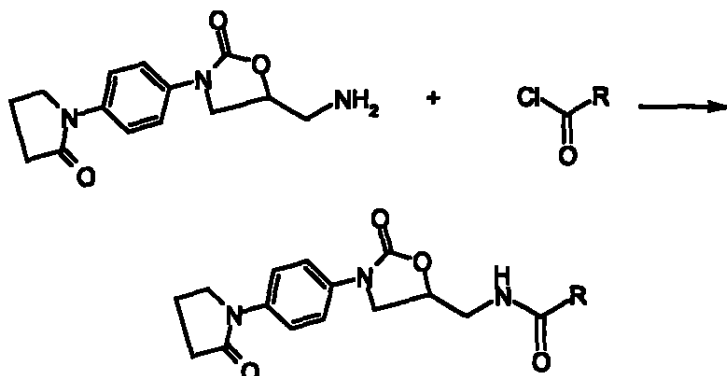
25

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

HPLC (method 3): rt (%) = 4.22 (100).

IC₅₀: 90 nM

General method for the acylation of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one with carbonyl chlorides.



5

An approx. 0.1 molar solution of 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) and absolute pyridine (approx. 6 eq) in absolute dichloromethane is added dropwise to the appropriate acid chloride (2.5 eq.) under argon at room temperature. The mixture is stirred at room temperature for about 4 h before approx. 5.5 eq of PS-trisamine (Argonaut Technologies) are added. The suspension is stirred gently for 2 h and, after dilution with dichloromethane/DMF (3:1), filtered (the resin is washed with dichloromethane/DMF) and the filtrate is concentrated. The resulting product is purified by preparative RP-HPLC where appropriate.

15

The following was prepared in an analogous manner:

Example 41

N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

20

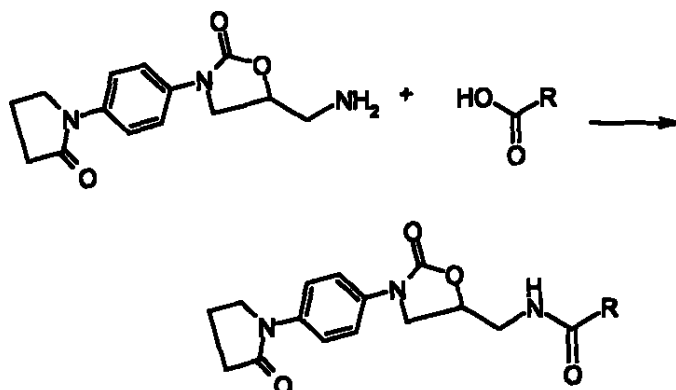
LC-MS (method 6): m/z (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS: rt (%) = 3.04 (100).

IC₅₀: 1.3 μ M

25

General method for preparing acyl derivatives starting from 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one and carboxylic acids



- 5 The appropriate carboxylic acid (approx. 2 eq) and a mixture of absolute dichloromethane/DMF (approx. 9:1) are added to 2.9 eq. of resin-bound carbodiimide (PS-Carbodiimide, Argonaut Technologies). After shaking gently at room temperature for about 15 min, 5-(aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (from Example 45) (1.0 eq.) is added, and
- 10 the mixture is shaken overnight before the resin is filtered off (washing with dichloromethane) and the filtrate is concentrated. The resulting product is purified by preparative RP-HPLC where appropriate.

The following were prepared in an analogous manner:

15

Example 42

5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

- 20 LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);
LC-MS (method 6): rt (%) = 3.23 (100).
IC₅₀: 0.16 μ M

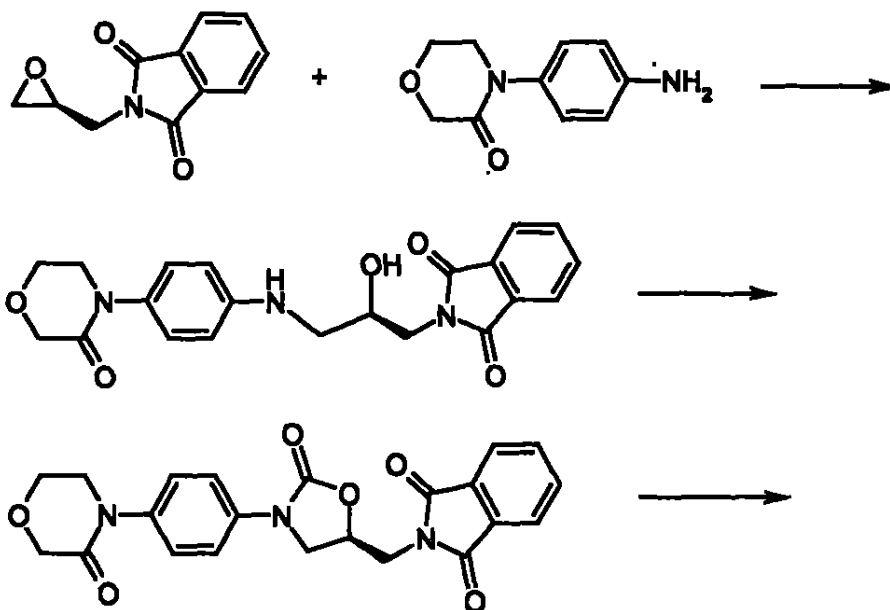
Example 43

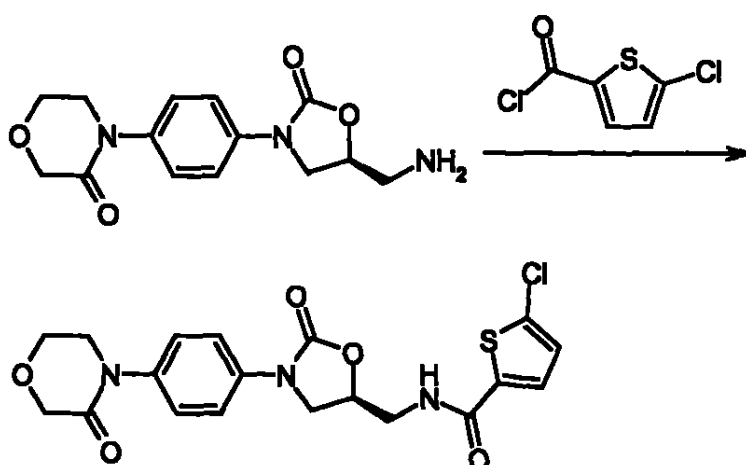
5-Bromo-N-((2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);
LC-MS (method 5): rt (%) = 3.48 (78).
IC₅₀: 0.014 μ M

Example 44

- 10 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**





a) 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione:

A suspension of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* 1996, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) and 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone (5.37 g, 27.9 mmol) in ethanol/water (9:1, 140 ml) is refluxed for 14 h (the precipitate dissolves and, after some time, there is renewed formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. The combined mother liquors are concentrated in vacuo and, after addition of a second portion of 2-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (2.84 g, 14.0 mmol), are suspended in ethanol/water (9:1, 70 ml) and refluxed for 13 h (the precipitate dissolves and, after some time, there is renewed formation of a precipitate). The precipitate (desired product) is filtered off, washed three times with diethyl ether and dried. Overall yield : 10.14 g, 92% of theory.

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

HPLC (method 3): rt (%) = 3.34 (100).

- 67 -

b) 2-(((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1*H*-indole-1,3(2*H*)-dione:

5 *N,N*-Carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) and dimethylaminopyridine (catalytic amount) are added to a suspension of the amino alcohol (3.58 g, 9.05 mmol) in tetrahydrofuran (90 ml) under argon at room temperature. The reaction suspension is stirred at 60°C for 12 h (the precipitate dissolves and, after some time, there is renewed formation of a precipitate), a second portion of *N,N*-carbonyldiimidazole (2.94 g, 18.1 mmol) is added, and the mixture is stirred at 60°C for a further 12 h.

10 The precipitate (desired product) is filtered off, washed with tetrahydrofuran and dried. The filtrate is concentrated in vacuo and further product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Overall yield: 3.32 g, 87% of theory.

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

15 HPLC (method 4): rt (%) = 3.37 (100).

c) 5-Chloro-*N*-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide:

20 Methylamine (40% strength in water, 10.2 ml, 0.142 mol) is added dropwise to a suspension of the oxazolidinone (4.45 g, 10.6 mmol) in ethanol (102 ml) at room temperature. The reaction mixture is refluxed for 1 h and concentrated in vacuo. The crude product is employed without further purification in the next reaction.

25 5-Chlorothiophene-2-carbonyl chloride (2.29 g, 12.7 mmol) is added dropwise to a solution of the amine in pyridine (90 ml) under argon at 0°C. The ice cooling is removed and the reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h, and water is added. Addition of dichloromethane and phase separation are followed by extraction of the aqueous phase with dichloromethane. The combined organic phases are dried

30 (sodium sulfate), filtered and concentrated in vacuo. The desired product is purified

by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures). Overall yield: 3.92 g, 86% of theory.

M.p.: 232-233°C;

¹H NMR (DMSO-d⁶, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([*M*+H]⁺, 100, Cl pattern);

HPLC (method 2): *rt* (%) = 3.60 (100);

[α]_D²¹ = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99%.

IC₅₀: 0.7 nM

The following were prepared in an analogous manner:

Example 45

5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

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

HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.65 (100).

IC₅₀: 4.2 nM

Example 46

5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

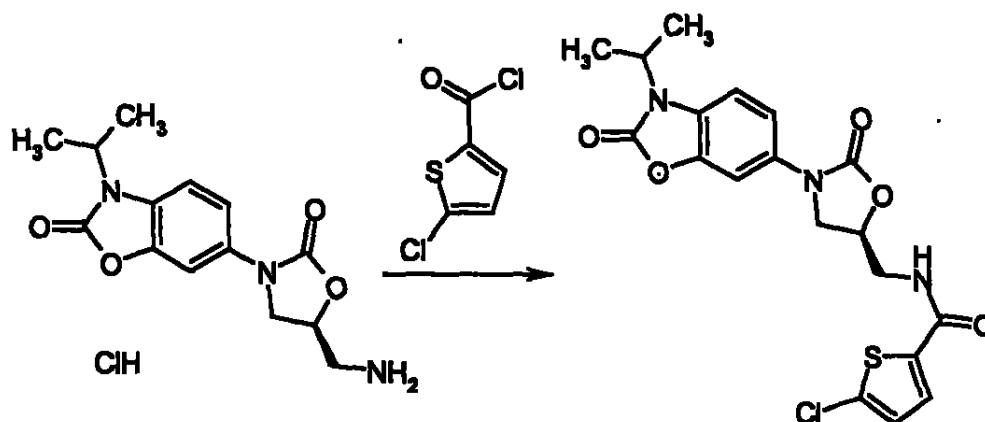
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([*M*+H]⁺, 100, Br pattern);

HPLC (method 3): *rt* (%) = 3.87 (100).

IC₅₀: 0.3 nM

Example 47

5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide



5

200 mg (0.61 mmol) of 6-[(5S)-5-(aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-one hydrochloride (EP 738726) are suspended in 5 ml of tetrahydrofuran, and 0.26 ml (1.83 mmol) of triethylamine and 132 mg (0.73 mmol) of 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride are added. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight and then concentrated. The product is isolated by column chromatography (silica gel, methylene chloride/ethanol = 50/1 to 20/1). 115 mg (43% of theory) of the desired compound are obtained.

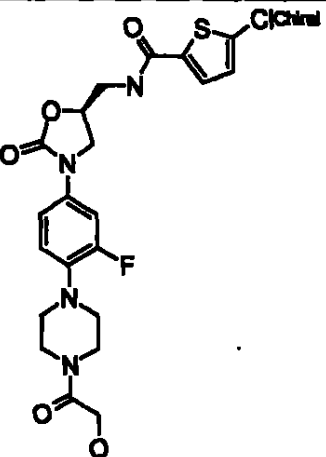
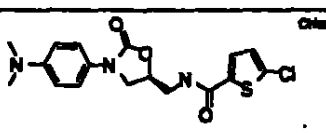
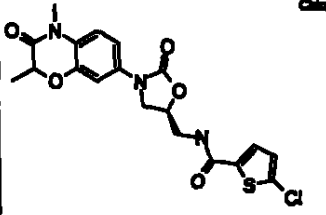
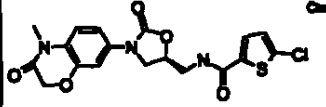
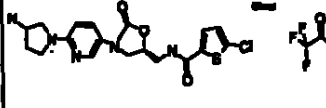
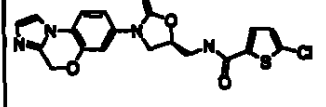
10

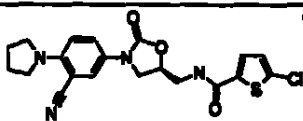
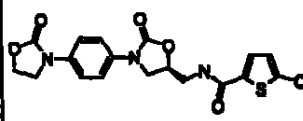
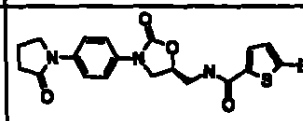
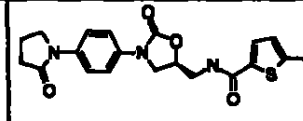
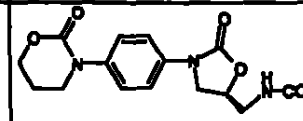
MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);

15

HPLC (method 4): t_r = 3.78 min.

The following compounds were prepared in an analogous manner:

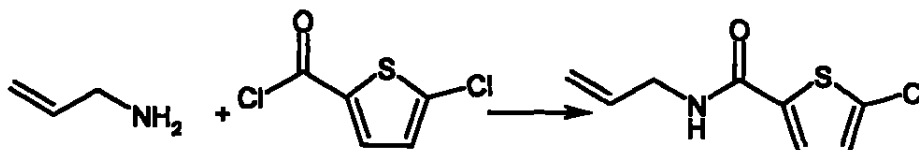
Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC ₅₀ [μM]
48		210	0.12
49		234	0.074
50		195	1.15
51		212	1.19
52		160	0.19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] ⁺ , 100), Cl pattern	0.74

Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC ₅₀ [μM]
54	 from 5-amino-2-pyrrolidinobenzonitrile (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J. Med. Chem. 1998, 41; 5219)	221	0.13
55	 from 3-(4-aminophenyl)-oxazolidin-2-one (Artico, M. et al.; Farmaco Ed. Sci. 1969, 24; 179)	256	0.04
56	 from 2-pyrrolidinobenzonitrile (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J. Med. Chem. 1998, 41; 5219)	218	0.004
57	 from 2-pyrrolidinobenzonitrile (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J. Med. Chem. 1998, 41; 5219)	226	0.58
58	 from 2-pyrrolidinobenzonitrile (Grell, W., Hurnaus, R.; Griss, G., Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J. Med. Chem. 1998, 41; 5219)	228-230	

Examples 20 to 30 and 58 to 139 which follow relate to process variant [B], with Examples 20 and 21 describing the preparation of precursors.

Example 20

5 Preparation of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide



10 5-Chlorothiophene-2-carbonyl chloride (7.61 g, 42 mmol) is added dropwise to an ice-cooled solution of 2.63 ml (35 mmol) of allylamine in 14.2 ml of absolute pyridine and 14.2 ml of absolute THF. The ice cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for 3 h before being concentrated in vacuo. Water is added to the residue, and the solid is filtered off. The crude product is purified by flash chromatography on silica gel (dichloromethane).

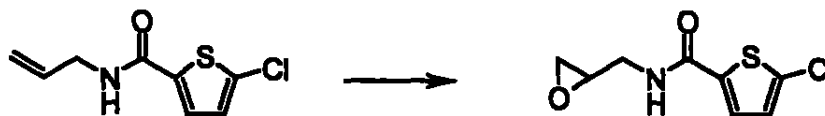
15 Yield: 7.20 g (99% of theory);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 219 (M+NH₄, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

Example 21

20 Preparation of 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide



25 meta-Chloroperoxybenzoic acid (3.83 g, approx. 60% pure) is added to an ice-cooled solution of 2.0 g (9.92 mmol) of *N*-allyl-5-chloro-2-thiophenecarboxamide in 10 ml of dichloromethane. The mixture is stirred overnight while warming to room temperature, and then washed with 10% sodium bisulfate solution (three times). The

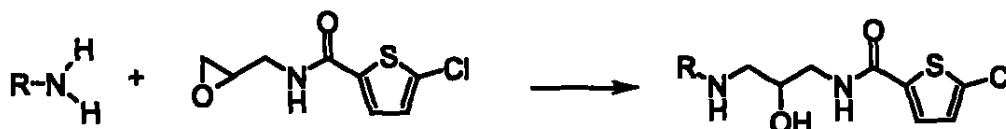
organic phase is washed with saturated sodium bicarbonate solution (twice) and with saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and concentrated. The product is purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 1:1).

5 Yield: 837 mg (39% of theory);

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 253 (M+NH₄, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC (method 1): rt (%) = 3.69 min (approx. 80).

10 **General method for preparing substituted *N*-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from 5-chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide**



15 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide (1.0 eq.) is added in portions to a solution of primary amine or aniline derivative (1.5 to 2.5 eq.) in 1,4-dioxane, 1,4-dioxane/water mixtures or ethanol, ethanol/water mixtures (approx. 0.3 to 1.0 mol/l) at room temperature or at temperatures up to 80°C. The mixture is stirred for 2 to 6 hours before being concentrated. The product can be isolated from
20 the reaction mixture by chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate mixtures, dichloromethane/methanol mixtures or dichloromethane/methanol/triethylamine mixtures).

165

The following were prepared in an analogous manner:

Example 22

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

5

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

HPLC (method 1): rt (%) = 3.87 min (97.9).

Example 23

10

***5*-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophenecarboxamide**

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

HPLC (method 2): rt (%) = 4.04 min (100).

15

Example 24

***5*-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophenecarboxamide**

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

HPLC (method 1): rt (%) = 4.12 min (100).

20

Example 25

***5*-Chloro-*N*-[3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophenecarboxamide**

25

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

HPLC (method 4): rt (%) = 3.60 min (95.4).

30

Example 26

5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

Example 58

- 10 ***tert*-Butyl 4-[(3-[[[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Starting from *tert*-butyl 4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 1997; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);
HPLC (method 1): rt (%) = 4.08 (100).

Example 59

- 20 ***tert*-Butyl 4-[(3-[[[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-phenylcarbamate**

Starting from *N-tert*-butoxycarbonyl-1,4-phenylenediamine:

- MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);
HPLC (method 1): rt (%) = 4.06 (100).

- 25 **Example 60**

***tert*-Butyl 2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbamate**

- 30 Starting from 1-(4-aminophenyl)-2-pyrrolidinone (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; 1955; 596; 204):

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (method 1): t_r (%) = 3.57 (97).

Example 61

5 **5-Chloro-N-(3-[[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

800 mg (3.8 mmol) of 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinone and 700 mg (3.22 mmol) of 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophenecarboxamide are heated in 15 ml of ethanol and 1 ml of water under reflux for 6 hours. The mixture is
10 evaporated in vacuo, the crystals which have separated out after treatment with ethyl acetate are filtered off with suction, and chromatography of the mother liquor results in 276 mg (17% of theory) of the target compound.

R_f (ethyl acetate): 0.25.

15 **Example 62**

(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

starting from aniline:

MS (DCL, NH_3): m/z (%) = 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), Cl pattern;

20 HPLC (method 3): t_r (%) = 3.79 (100).

Example 63

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide

25

starting from 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone:

MS (ESI): m/z (%) = 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 50), Cl pattern;

HPLC (method 3): t_r (%) = 3.58 (100).

Example 64

***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

5 starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamide:

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

HPLC (method 3): rt (%) = 3.77 (100).

Example 65

10 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

starting from *N*-(4-aminophenyl)-*N*-methylacetamide:

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

15 HPLC (method 4): rt = 3.31 min.

Example 66

5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide

20

starting from 4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)aniline (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

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

HPLC (method 4): rt = 3.55 min.

25

Example 67

Tert-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl}amino]phenyl}-L-prolinate

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

HPLC (method 4): rt = 3.40 min.

Example 68

1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-4-piperidinecarboxamide

5

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

HPLC (method 4): rt = 2.39 min.

Example 69

10 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-3-piperidinecarboxamide**

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

HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

15

Example 70

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide

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

HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

Example 71

25 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]phenyl}-L-prolinamide**

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

HPLC (method 4): rt = 2.51 min.

Example 72

5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.43 min.

Example 73

- 10 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.49 min.

- 15 **Example 74**

Ethyl 1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino}phenyl}-2-piperidinecarboxylate

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.02 min.

Example 75

- 25 **5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.48 min.

Example 76

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).
HPLC (method 5): rt = 1.74 min.

Example 77

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.30 min.

- 15 **Example 78**

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.50 min.

Example 79

- 25 **5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxy-propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.26 min.

Example 80

5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.37 min.

Example 81

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.86 min.

- 15 **Example 82**

5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.10 min.

Example 83

- 25 **5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.49 min.

Example 84

5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 428 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.39 min.

Example 85

- 10 **5-Chloro-N-(3-[[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.84 min.

- 15 **Example 86**

N-(3-[[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 439 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.32 min.

Example 87

- 25 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.32 min.

Example 88

N-(3-[[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.46 min.

Example 89

- 10 **N-(3-[[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Example 90**

5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.44 min.

Example 91

- 25 **5-Chloro-N-(3-[[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.48 min.

Example 91a

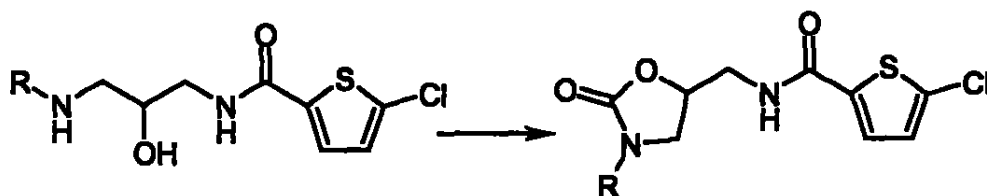
5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophenecarboxamide

5 Starting from 4-(4-aminobenzyl)-3-morpholinone (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc.; 77; 1955; 633):

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

HPLC (method 4): rt = 2.66 min.

10 General method for preparing 3-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives starting from substituted N-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivatives



15

Carbodiimidazole (1.2 to 1.8 eq.) or a comparable phosgene equivalent is added to a solution of substituted N-(3-amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide derivative (1.0 eq.) in absolute THF (approx. 0.1 mol/l) at room temperature. The mixture is stirred at room temperature or, where appropriate, at elevated temperature (up to 70°C) for 2 to 18 h before being concentrated in vacuo. The product can be purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol mixtures or cyclohexane/ethyl acetate mixtures).

20

The following were prepared in an analogous manner:

25

Example 27

N-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);
HPLC (method 1): rt (%) = 4.33 min (100).

Example 28

- 10 ***5-Chloro-N-[[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide***

MS (DCI, NH₄): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);
HPLC (method 2): rt (%) = 4.13 min (100).

- 15 **Example 29**

5-Chloro-N-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 4.12 min

Example 30

- 5-Chloro-N-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide***

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 4.17 min

177

- 86 -

Example 92

***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

5 starting from Example 58:

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

HPLC (method 1): rt (%) = 4.51 (98.5).

Example 93

10 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

starting from Example 59:

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

15 HPLC (method 1): rt (%) = 4.41 (100).

Example 94

***tert*-Butyl 2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylcarbamate**

20

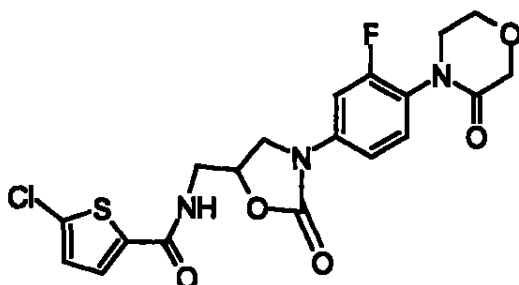
starting from Example 60:

MS (DCI, NH₃): m/z (%) = 393 (M+NH₄, 100);

HPLC (method 3): rt (%) = 3.97 (100).

Example 95

5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide



260 mg (0.608 mmol) of 5-chloro-N-(3-{{3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 61), 197 mg (1.22 mmol) of carbonylimidazole and 7 mg of dimethylaminopyridine are boiled in 20 ml of dioxane under reflux for 5 hours. 20 ml of acetonitrile are then added, and the mixture is stirred in a closed container in a microwave oven at 180°C for 30 minutes. The solution is concentrated in a rotary evaporator and chromatographed on an RP-HPLC column. 53 mg (19% of theory) of the target compound are obtained.

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3.6-3.7 (m, 4H), 3.85 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, thiophene), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H, thiophene), 8.95 (t, 1H, CONH).

Example 96

5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

starting from Example 62:

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

HPLC (method 3): rt (%) = 4.39 (100).

IC₅₀: 2 μ M

Example 97

5-Chloro-N-[(2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophenecarboxamide

5

starting from Example 63:

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

HPLC (method 3): rt (%) = 3.89 (100).

IC₅₀: 1.4 nM

10

Example 98

N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

15

starting from Example 64:

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

HPLC (method 3): rt (%) = 4.05 (100).

IC₅₀: 50 nM

20

Example 99

N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

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

25

HPLC (method 4): rt = 3.66 min.

Example 100

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.77 min.

Example 101

- 10 **Tert-butyl 1-{4-[5-(((5-chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-L-prolinate**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 5.13 min.

15 **Example 102**

1-{4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-4-piperidinecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.51 min.

Example 103

- 1-{4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-3-piperidinecarboxamide**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.67 min.

Example 104

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H₂O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);
HPLC (method 4): rt = 3.44 min.

Example 105

- 10 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamide**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.54 min.

15

Example 106

5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (method 5): rt = 2.53 min.

Example 107

- 25 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (method 5): rt = 2.32 min.

182

Example 108

Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidinecarboxylate

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);
HPLC (method 5): rt = 4.35 min.

Example 109

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.98 min.

- 15 **Example 110**

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 4.63 min.

Example 111

5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.56 min.

Example 112

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

5 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.64 min.

Example 113

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.41 min.

15 **Example 114**

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

20 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.55 min.

Example 115

5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

25 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.23 min.

Example 116

5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.27 min.

Example 117

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.72 min.

15 **Example 118**

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

20 MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.49 min.

Example 119

5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

25 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.39 min.

185
403

Example 120

N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.07 min.

Example 121

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 452 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.86 min.

- 15 **Example 122**

N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 3.52 min.

Example 123

- 25 **N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 451 (M+H, 100);
HPLC (method 6): rt = 3.16 min.

Example 124

5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (method 4): t_r = 3.59 min.

Example 125

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);
HPLC (method 4): t_r = 3.63 min.

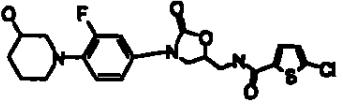
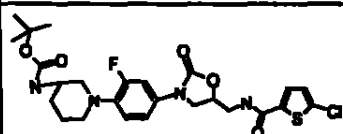
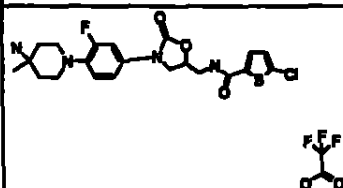
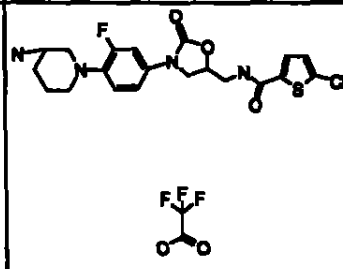
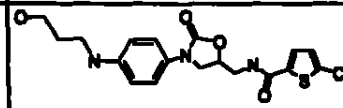
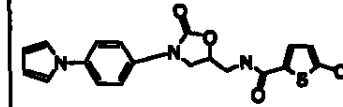
15 **Example 125a**

5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);
HPLC (method 4): t_r = 3.25 min.

In addition, the following compounds were prepared by the route of epoxide opening with an amine and subsequent cyclization to give the corresponding oxazolidinone:

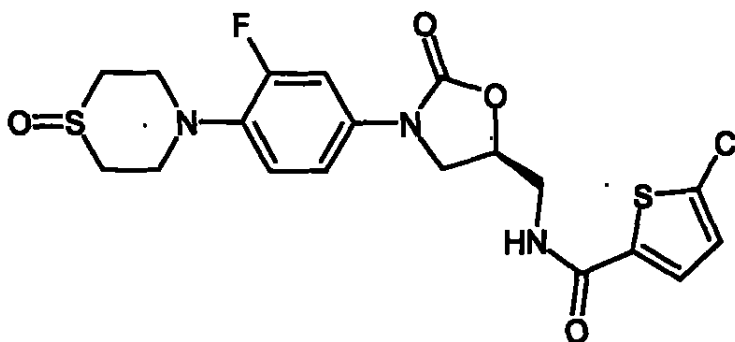
Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC ₅₀ [μM]
126		229 decomp.	0.013
127		159	0.0007
128		198	0.002
129		196	0.001
130		206	0.0033
130a		194	
131		195	0.85
132		206	0.12
133		217	0.062

Example No.	Structure	M.p. [°C]	IC ₅₀ [μM]
134	 from 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong L.K.J. et al; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).	207	0.48
135		202	1.1
136		239	1.2
137		219	0.044
138		95	0.42
139		217	1.7

Examples 14 to 16 which follow are exemplary embodiments of the optional oxidation process step, i.e. one which takes place where appropriate.

Example 14

- 5 **5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]⁴,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide**



- 10 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (0.1 g, 0.22 mmol) from Example 3 in methanol (0.77 ml) is added at 0°C to a solution of sodium periodate (0.05 g, 0.23 mmol) in water (0.54 ml) and stirred at 0°C for 3 h. Then 1 ml of DMF is added, and the mixture is stirred at RT for 8 h. Addition of a further 50 mg of sodium
15 periodate is followed by stirring at RT once again overnight. 50 ml of water are then added to the mixture, and the insoluble product is filtered off with suction. Washing with water and drying result in 60 mg (58% of theory) of crystals.

M.p.: 257°C;

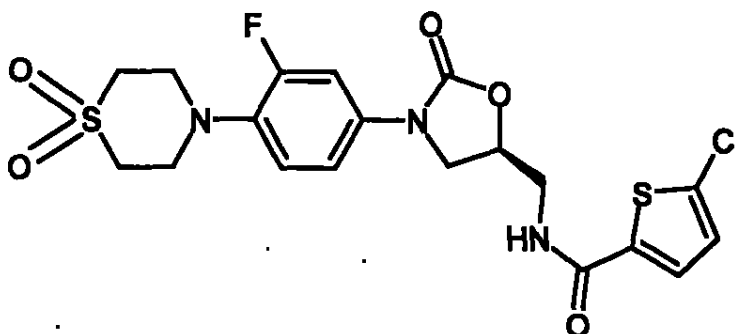
R_f (silica gel, toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.54 (precursor = 0.46);

- 20 IC₅₀ = 1.1 μM;

MS (DCI) 489 (M+NH₄), Cl pattern.

Example 15

Preparation of 5-chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]⁶,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



5

80 mg (0.66 mmol) of N-methylmorpholine N-oxide (NMO) and 0.1 ml of a 2.5% strength solution of osmium tetroxide in 2-methyl-2-propanol are added to 5-chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide from Example 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml of a mixture of 1 part of water and 3 parts of acetone. The mixture is stirred at room temperature overnight and a further 40 mg of NMO are added. After being stirred for a further night, the mixture is added to 50 ml of water and extracted three times with ethyl acetate. Drying and evaporation of the organic phase result in 23 mg, and filtration with suction of the insoluble solid from the aqueous phase results in 19 mg of the target compound (total 39% of theory).

15

M.p.: 238°C;

R_f (toluene/ethyl acetate 1:1) = 0.14 (precursor = 0.46);

IC₅₀ = 210 nM;

20

MS (DCI): 505 (M+NH₄), Cl pattern.

Example 16

5-Chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide N-oxide

5 is obtained by treating 5-chloro-N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide from Example 1 with monoperoxyphthalic acid magnesium salt.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl pattern), 439 (100%).

10 Examples 31 to 35 and 140 to 147 which follow relate to the optional amidination process step, i.e. one which takes place where appropriate.

General method for preparing amidines and amidine derivatives starting from cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivatives

20 The particular cyanomethylphenyl-substituted 5-chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide derivate (1.0 eq.) is stirred together with triethylamine (8.0 eq.) in a saturated solution of hydrogen sulfide in pyridine (approx. 0.05 – 0.1 mol/l) at RT for one to two days. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (EtOAc) and washed with 2 N hydrochloric acid. The organic phase is dried with MgSO₄, filtered and evaporated in vacuo.

25 The crude product is dissolved in acetone (0.01-0.1 mol/l), and methyl iodide (40 eq.) is added. The reaction mixture is stirred at room temperature (RT) for 2 to 5 h and then concentrated in vacuo.

30 The residue is dissolved in methanol (0.01-0.1 mol/l) and, to prepare the unsubstituted amidines, ammonium acetate (3 eq.) and ammonium chloride (2 eq.) are added. The substituted amidine derivatives are prepared by adding primary or secondary amines (1.5 eq.) and acetic acid (2 eq.) to the methanolic solution. After 5-

30 h, the solvent is removed in vacuo and the residue is purified by chromatography on an RP8 silica gel column (water/acetonitrile 9/1-1/1 + 0.1% trifluoroacetic acid).

The following were prepared in an analogous manner:

5

Example 31:

N-([3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

10

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

HPLC (method 4): rt = 2.63 min

Example 32:

15

5-Chloro-N-([3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

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

HPLC (method 4): rt = 2.61 min

20

Example 33:

5-Chloro-N-([3-[3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

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

25

HPLC (method 4): rt = 2.70 min

Example 34:

5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

5 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.82 min

Example 35:

10 **N-[(3-{3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.60 min

15 **Example 140**

5-Chloro-N-[(3-{4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

20 MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.65 min

Example 141

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.65 min

Example 142

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.83 min

Example 143

10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.76 min

15 **Example 144**

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

20 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.89 min

Example 145

5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

25 MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.79 min

195

Example 146

N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 469 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.83 min

Example 147

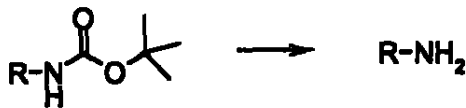
- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);
HPLC (method 4): rt = 2.84 min

- 15 Examples 148 to 151 which follow relate to the elimination of Boc amino protective groups:

General method for eliminating Boc protective groups (*tert*-butyloxycarbonyl):

20



25

Aqueous trifluoroacetic acid (TFA, approx. 90%) is added dropwise to an ice-cooled solution of a *tert*-butyloxycarbonyl- (Boc)-protected compound in chloroform or dichloromethane (approx. 0.1 to 0.3 mol/l). After about 15 min, the ice cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature for about 2-3 h before the solution is concentrated and dried under high vacuum. The residue is taken up in dichloromethane or dichloromethane/methanol and washed with saturated sodium bicarbonate or 1N sodium hydroxide solution. The organic phase is washed with saturated sodium chloride solution, dried over a little magnesium sulfate and

concentrated. Purification takes place where appropriate by crystallization from ether or ether/dichloromethane mixtures.

The following were prepared in an analogous manner from the appropriate Boc-protected precursors:

Example 148

N-([3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

starting from Example 92:

MS (ESI): m/z (%) = 349 (M-NH₂, 25), 305 (100);

HPLC (method 1): r_t (%) = 3.68 (98).

IC₅₀: 2.2 μ M

Example 149

N-([3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

starting from Example 93:

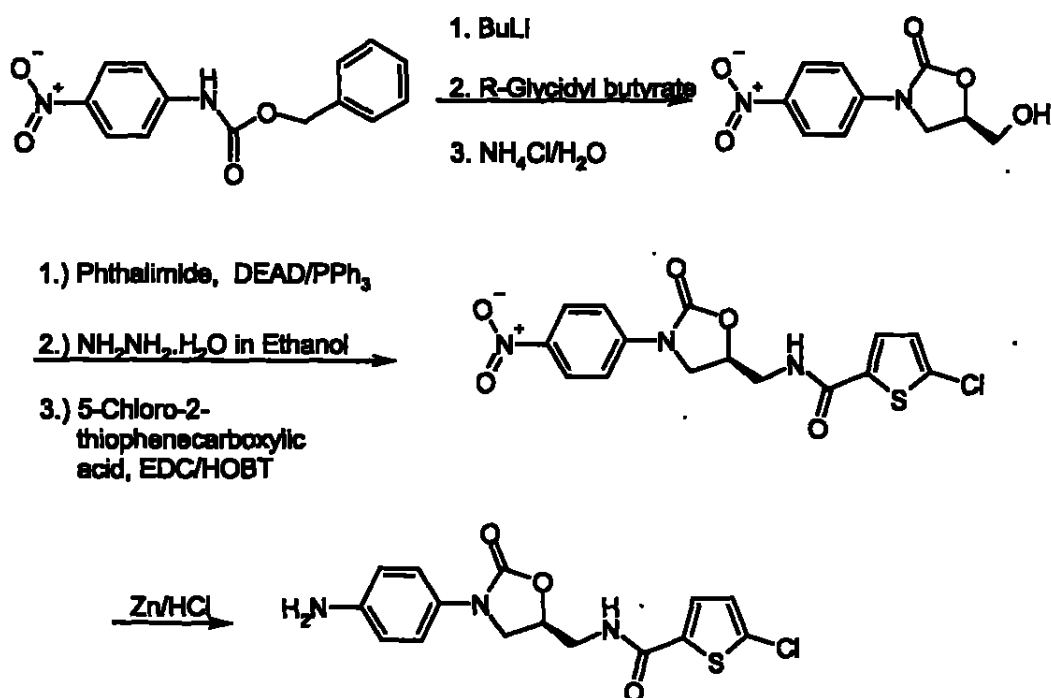
MS (ESI): m/z (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (method 1): r_t (%) = 3.50 (100).

IC₅₀: 2 μ M

An enantiopure alternative synthesis of this compound is depicted in the following scheme (cf. also Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

- 106 -

**Example 150**

5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide

5

starting from Example 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (method 3): r_t (%) = 3.56 (97).

IC_{50} : 2 μM

10

Example 151

5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one

starting from Example 60:

15 MS (ESI): m/z (%) = 276 ($\text{M}+\text{H}$, 100);

HPLC (method 3): r_t (%) = 2.99 (100).

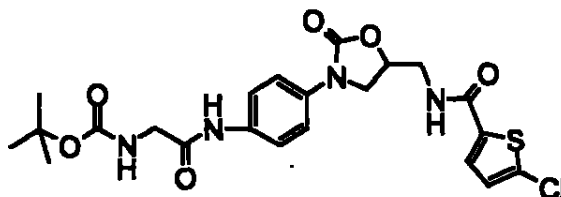
IC_{50} : 2 μM

198

Examples 152 to 166 which follow relate to the amino group-derivatization of aniline- or benzylamine-substituted oxazolidinones with various reagents:

Example 152

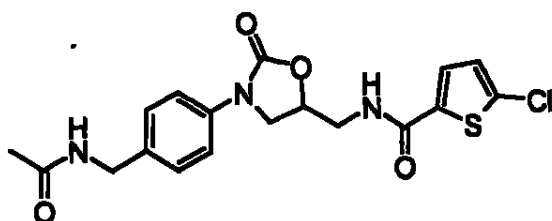
- 5 **5-Chloro-N-([3-[4-(N-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl)-2-thiophenecarboxamide**



- 10 754 mg (2.1 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) are added to a solution of 751 mg (4.3 mmol) of Boc-glycine, 870 mg (6.4 mmol) of HOBT (1-hydroxy-1H-benzotriazole x H₂O), 1790 mg (4.7 mmol) of HBTU [O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate] and 1.41 ml (12.9 mmol) of *N*-methylmorpholine in 15 ml of DMF/CH₂Cl₂ (1:1) at 0°C. The mixture is stirred at
- 15 room temperature overnight before being diluted with water. The precipitated solid is filtered off and dried. Yield: 894 mg (79.7% of theory);
- MS (DCl, NH₃): *m/z* (%) = 526 (M+NH₄, 100);
- HPLC (method 3): *rt* (%) = 4.17 (97).

Example 153

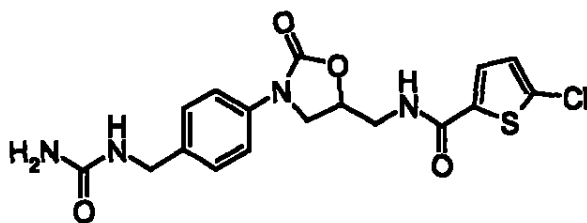
***N*-[(3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**



5
Acetic anhydride (0.015 ml, 0.164 mmol) is added to a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-({3-[4-(aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 148) in 1.5 ml of absolute THF
10 and 1.0 ml of absolute dichloromethane, 0.02 ml of absolute pyridine at 0°C. The mixture is stirred at room temperature overnight. The product is obtained after addition of ether and crystallization. Yield: 30 mg (87% of theory),
MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);
HPLC (method 1): rt (%) = 3.78 (97).
15 IC_{50} : 0.6 μ M

Example 154

***N*-{[3-(4-[(Aminocarbonyl)amino]methyl]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**



20
0.19 ml (0.82 mmol) of trimethylsilyl isocyanate is added dropwise to a mixture of 30 mg (0.082 mmol) of *N*-({3-[4-(aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-

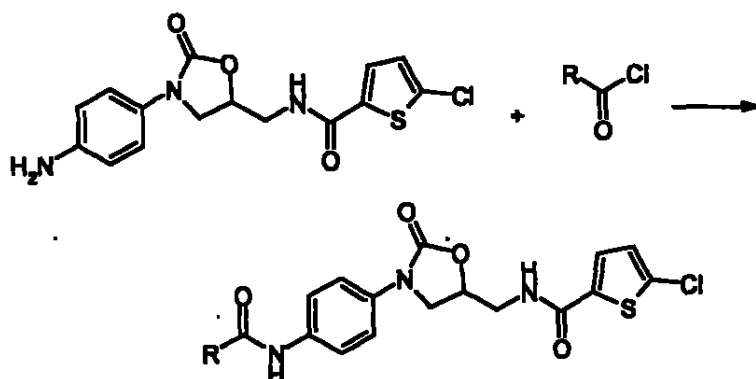
yl)methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 148) in 1.0 ml of dichloromethane at room temperature. The mixture is stirred overnight before, after addition of ether, the product is obtained by filtration. Yield: 21.1 mg (52% of theory),

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

HPLC (method 1): rt (%) = 3.67 (83).

IC₅₀: 1.3 μ M

10 General method for acylating *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide with carbonyl chlorides:



15 An approx. 0.1 molar solution of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) (1.0 eq.) in absolute dichloromethane/pyridine (19:1) is added dropwise under argon to the appropriate acid chloride (2.5 eq.). The mixture is stirred overnight before addition of approx. 5 eq of PS-trisamine (Argonaut Technologies) and 2 ml of absolute dichloromethane. Gentle stirring for 1 h is followed by filtration and concentration of
20 the filtrate. The products are purified where appropriate by preparative RP-HPLC.

The following were prepared in an analogous manner:

Example 155

***N*-(3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide**

- 5 LC-MS: m/z (%) = 394 (M+H, 100);
LC-MS (method 6): rt (%) = 3.25 (100).
IC₅₀: 1.2 μ M

Example 156

- 10 **5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

- LC-MS: m/z (%) = 462 (M+H, 100);
LC-MS (method 6): rt (%) = 3.87 (100).
15 IC₅₀: 1.3 μ M

Example 157

5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

- 20 LC-MS: m/z (%) = 424 (M+H, 100);
LC-MS (method 6): rt (%) = 3.39 (100).
IC₅₀: 0.73 μ M

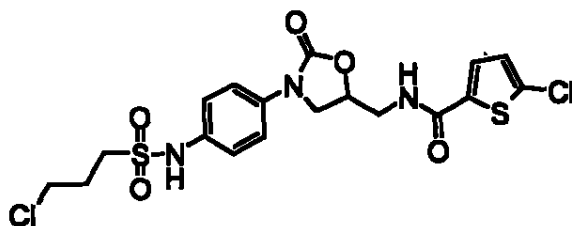
Example 158

***N*-(4-[5-(((5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino)methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide**

- LC-MS: m/z (%) = 475 (M+H, 100).
30 IC₅₀: 0.46 μ M

Example 159

5-Chloro-N-[[3-(4-[[3-(3-chloropropyl)sulfonyl]amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophenecarboxamide



5

35 mg (0.1 mmol) of *N*-[[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) are added to an ice-cooled solution of 26.4 mg (0.15 mmol) of 3-chloro-1-propanesulfonyl chloride and 0.03 ml (0.2 mmol) of triethylamine in 3.5 ml of absolute dichloromethane. After 30 min, the ice cooling is removed and the mixture is stirred at room temperature overnight before adding 150 mg (approx. 5.5 eq) of PS-trisamine (Argonaut Technologies) and 0.5 ml of dichloromethane. The suspension is stirred gently for 2 h and filtered (the resin is washed with dichloromethane/methanol), and the filtrate is concentrated. The product is purified by preparative RP-HPLC. Yield: 19.6 mg (40% of theory),

15

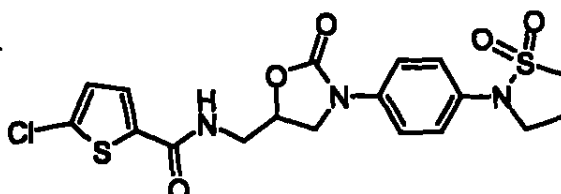
LC-MS: m/z (%) = 492 (M+H, 100);

LC-MS (method 5): rt (%) = 3.82 (91).

IC₅₀: 1.7 μ M

Example 160

5-Chloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide



5

A mixture of 13.5 mg (0.027 mmol) of 5-chloro-N-({3-[4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 159) and 7.6 mg (0.055 mmol) of potassium carbonate in 0.2 ml of DMF is heated at 100°C for 2 h. Cooling is followed by dilution with dichloromethane and washing with water. The organic phase is dried and concentrated. The residue is purified by preparative thin-layer chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol, 95:5). Yield: 1.8 mg (14.4% of theory), MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100); LC-MS (method 4): rt (%) = 3.81 (90). IC₅₀: 0.14 μ M

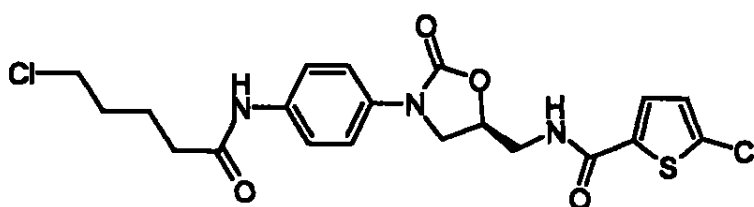
10

15

Example 161

5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

20



0.5 g (1.29 mmol) of N-({[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide (from Example 149) is dissolved in

25

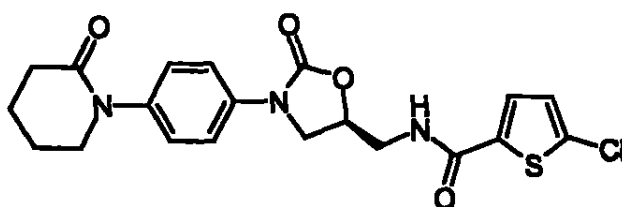
27 ml of tetrahydrofuran, and 0.2 g (1.29 mmol) of 5-chlorovaleryl chloride and 0.395 ml (2.83 mmol) of triethylamine are added. The mixture is evaporated in vacuo and chromatographed on silica gel with a toluene/ethyl acetate=1:1 -> ethyl acetate gradient. 315 mg (52% of theory) of a solid are obtained.

5 M.p.: 211°C.

Example 162

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide

10



30 mg of 60 percent NaH in liquid paraffin are added under inert conditions to 5 ml of DMSO, and the mixture is heated at 75°C for 30 min until gas evolution ceases. Then a solution of 290 mg (0.617 mmol) of 5-chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (from Example 161) in 5 ml of methylene chloride is added dropwise, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is stopped and the mixture is added to 100 ml of water and extracted with ethyl acetate. The evaporated organic phase is chromatographed on an RP-8 column and eluted with acetonitrile/water. 20 mg (7.5% of theory) of the target compound are obtained.

20

M.p.: 205°C;

NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophene), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophene), 9.0 (t,1H,CONH).

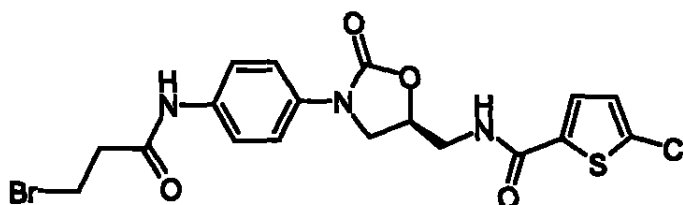
25

IC₅₀: 2.8 nM

Example 163

5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide

5

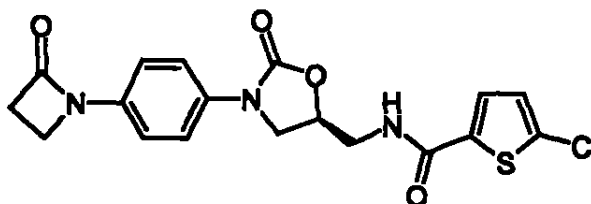


is obtained in an analogous manner from Example 149.

Example 164

10

5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



15

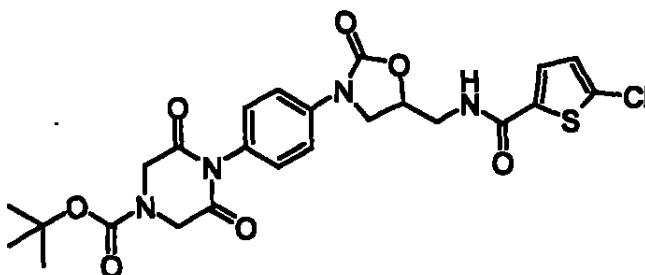
is obtained in an analogous manner by cyclization of the open-chain bromopropionyl compound from Example 163 using NaH/DMSO.

MS (ESI): m/z (%) = 406 ($[M+H]^+$, 100), Cl pattern.

IC₅₀: 380 nM

Example 165

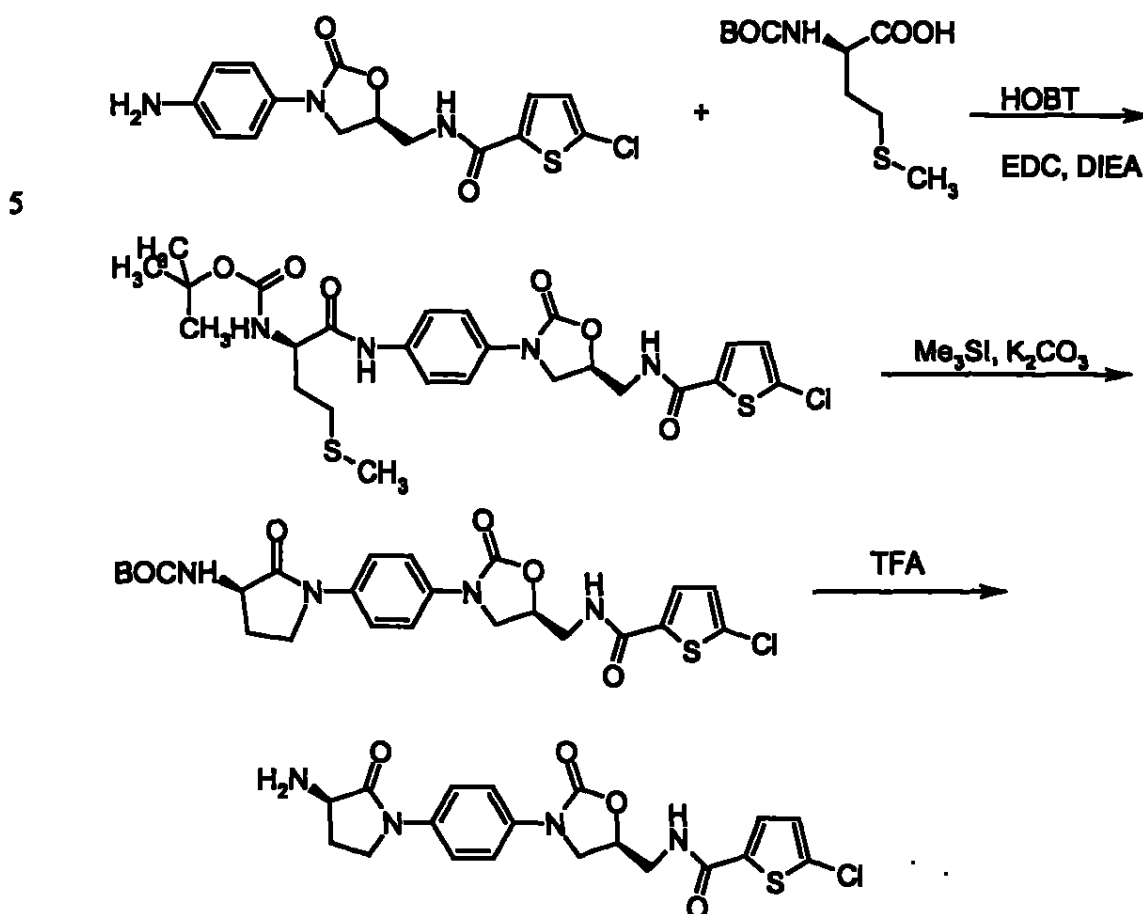
***tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazinecarboxylate**



300 mg (0.85 mmol) of *N*-{[3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamide in 6 ml of a mixture of DMF and dichloromethane (1:1) are added to a solution of 199 mg (0.85 mmol) of Boc-iminodiacetic acid, 300 mg (2.2 mmol) of HOBT, 0.66 ml (6 mmol) of *N*-methylmorpholine and 647 mg (1.7 mmol) of HBTU. The mixture is stirred overnight before, after dilution with dichloromethane, being washed with water, saturated ammonium chloride solution, saturated sodium bicarbonate solution, water and saturated sodium chloride solution. The organic phase is dried over magnesium sulfate and concentrated. The crude product is purified by chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 98:2). Yield: 134 mg (29% of theory);
MS (ESI): m/z (%) = 571 ($M+Na$, 82), 493 (100);
HPLC (method 3): r_t (%) = 4.39 (90).
IC₅₀: 2 μ M

Example 166

N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide trifluoroacetate



N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-[4-[(5S)-5-([(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl]-D-methioninamide

429 mg (1.72 mmol) of N-BOC-D-methionine, 605 mg (1.72 mmol) of N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide, and 527 mg (3.44 mmol) of HOBT hydrate are dissolved in 35 ml of DMF, and 660 mg (3.441 mmol) of EDCI hydrochloride and then, dropwise, 689 mg (5.334 mmol) of N-ethyl-diisopropylamine are added. The mixture is stirred at room temperature for two days. The resulting suspension is filtered with

suction and the residue is washed with DMF. The combined filtrates are mixed with a little silica gel, evaporated in vacuo and chromatographed on silica gel with a toluene → T10EA7 gradient. 170 mg (17% of theory) of the target compound are obtained with a melting point of 183°C.

5 R_f (SiO₂, toluene/ethyl acetate=1:1):0.2.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, partly covered by DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophene), 7.42 (d, part of an AB system, 2H), 7.6 (d, part of an AB system, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophene), 8.95 (t,1H, CH₂NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate

15 170 mg (0.292 mmol) of N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamide are dissolved in 2 ml of DMSO, and 178.5 mg (0.875 mmol) of trimethylsulfonium iodide and 60.4 mg (0.437 mmol) of potassium carbonate are added, and the mixture is stirred at 80°C for 3.5 hours. It is then evaporated under high vacuum, and the residue is washed with ethanol. 99 mg of the target compound remain.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophene), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, part of an AB system, 2H), 7.65 (d, part of an AB system, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophene), 9.0 (broad s,1H).

N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide trifluoroacetate

30 97 mg (0.181 mmol) of tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrroli-

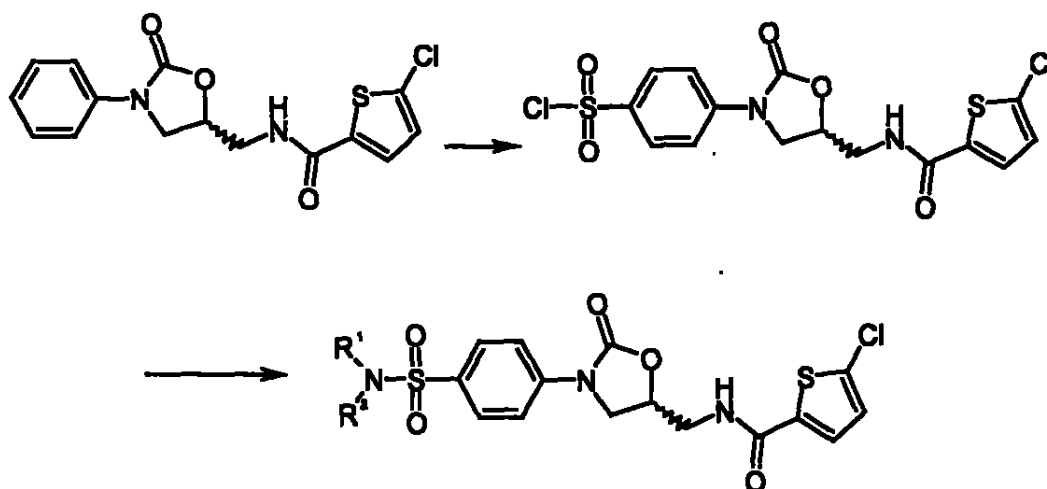
dinylcarbamate are suspended in 4 ml of methylene chloride and, after addition of 1.5 ml of trifluoroacetic acid, stirred at room temperature for 1 hour. The mixture is then evaporated in vacuo and purified on an RP-HPLC (acetonitrile/water/0.1%TFA gradient). Evaporation of the relevant fraction results in 29 mg (37% of theory) of the target compound with a melting point of 241°C (decomposition).

R_f (SiO₂, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ =1.92-2.2 (m,1H), 2.4-2.55 (m,1H, partially covered by DMSO peak), 3.55-3.65 (m,2H), 3.75-3.95 (m,3H), 4.1-4.3 (m,2H), 4.75-4.9 (m,1H), 7.2 (1H, thiophene), 7.58 (d, part of an AB system, 2H), 7.7 (d, part of an AB system, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophene), 8.4 (broad s,3H, NH3), 8.9 (t,1H,NHCO).

Examples 167 to 170 which follow relate to the introduction of sulfonamide groups into phenyl-substituted oxazolidinones:

General method for preparing substituted sulfonamides starting from 5-chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide



5-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide (from Example 96) is added to chlorosulfonic acid (12 eq.) under argon at 5°C. The

reaction mixture is stirred at room temperature for 2 h and then added to ice-water. The precipitate which separates out is filtered, washed with water and dried.

5 It is then dissolved in tetrahydrofuran (0.1 mol/l) under argon at room temperature, and the appropriate amine (3 eq.), triethylamine (1.1 eq.) and dimethylaminopyridine (0.1 eq.) are added. The reaction mixture is stirred for 1-2 h and then concentrated in vacuo. The desired product is purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol mixtures).

10 The following were prepared in an analogous manner:

Example 167

5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide

15

MS (ESI): m/z (%) = 492 ($[M+Na]^+$, 100), 470 ($[M+H]^+$, 68), Cl pattern;

HPLC (method 3): rt (%) = 4.34 (100).

IC₅₀: 0.5 μ M

20

Example 168

5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide

MS (ESI): m/z (%) = 499 ($[M+H]^+$, 100), Cl pattern;

25

HPLC (method 2): rt (%) = 3.3 (100).

211

Example 169

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 484 ($[M+H]^+$, 100), Cl pattern;
HPLC (method 2): rt (%) = 4.4 (100).

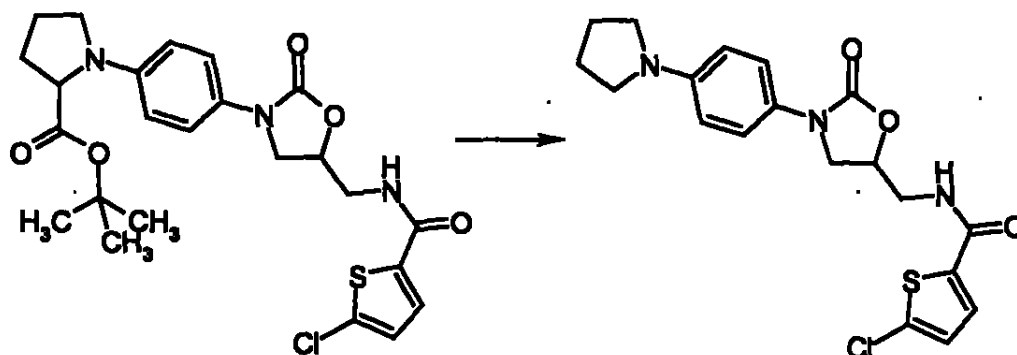
Example 170

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamide**

MS (ESI): m/z (%) = 500 ($[M+H]^+$, 100), Cl pattern;
HPLC (method 3): rt (%) = 3.9 (100).

15 **Example 171**

5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide



20

780 mg (1.54 mmol) of tert-butyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinate are dissolved in 6 ml of dichloromethane and 9 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture is stirred at 40°C for two days. The reaction mixture is then concentrated and stirred with ether and 2 N sodium hydroxide solution. The aqueous phase is concentrated and stirred with ether.

25

and 2 N hydrochloric acid. The organic phase from this extraction is dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude product is chromatographed on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{conc. aq. NH}_3$ solution = 100/1/0.1 to 20/1/0.1).

280 mg (40% of theory) of the product are obtained.

5 MS (ESI): m/z (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (method 4): rt = 3.81 min.

HPLC parameters and LC-MS parameters for the HPLC and LC-MS data stated in the preceding examples (the unit of retention time (rt) is minutes):

10

[1] Column: Kromasil C18, L-R temperature: 30°C , flow rate = 0.75 mlmin^{-1} , eluent: A = 0.01 M HClO_4 , B = CH_3CN , gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

15

[2] Column: Kromasil C18 60×2 , L-R temperature: 30°C , flow rate = 0.75 mlmin^{-1} , eluent: A = 0.01 M H_3PO_4 , B = CH_3CN , gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

20

[3] Column: Kromasil C18 60×2 , L-R temperature: 30°C , flow rate = 0.75 mlmin^{-1} , eluent: A = 0.005 M HClO_4 , B = CH_3CN , gradient: $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

25

[4] Column: Symmetry C18 $2.1 \times 150 \text{ mm}$, column oven: 50°C , flow rate = 0.6 mlmin^{-1} , eluent: A = 0.6 g of 30% $\text{HCl}/1$ of water, B = CH_3CN , gradient: $0.0 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{A}$

30

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Column Symmetry C18, $50 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$, temperature: 40°C , flow rate = 0.5 ml min^{-1} , eluent A = $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ formic acid}$, eluent B = $\text{water} + 0.1\% \text{ formic acid}$, gradient: $0.0 \text{ min } 10\% \text{ A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{ A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{ A}$

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, temperature: 40°C, flow rate = 0.5 mlmin⁻¹, eluent A = CH₃CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

5

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Column Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m, temperature: 40°C, flow rate = 0.5 mlmin⁻¹, eluent A = CH₃CN + 0.1% formic acid, eluent B = water + 0.1% formic acid, gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

10

General method for preparing oxazolidinones of the general formula B by solid phase-assisted synthesis

Reactions with various resin-bound products took place in a set of separate reaction vessels.

15

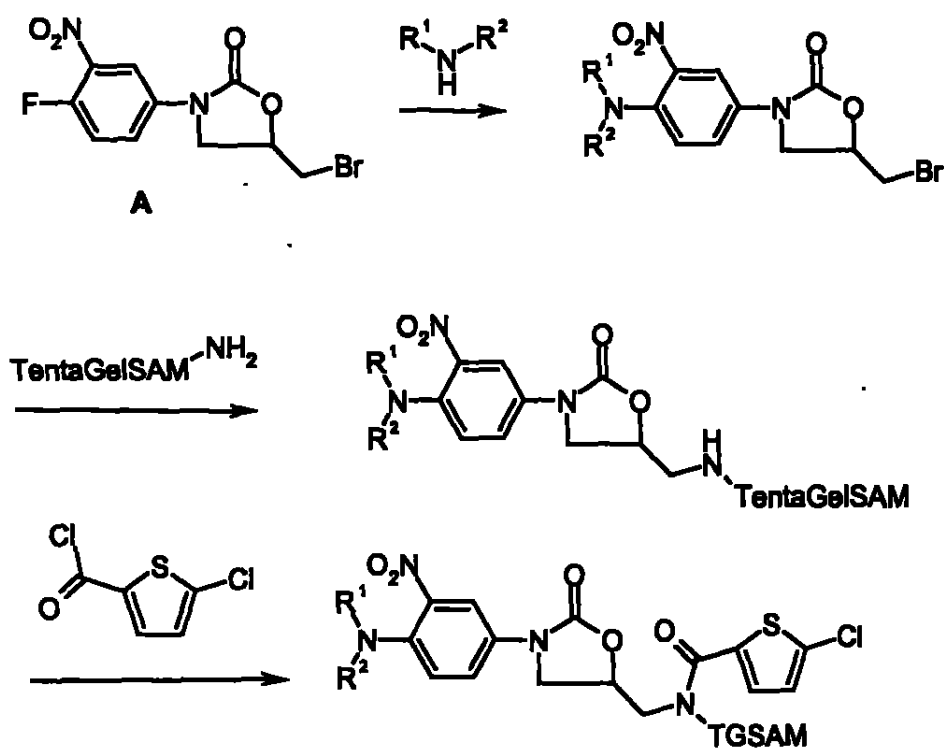
5-(Bromomethyl)-3-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-one A (prepared from epibromohydrin and 4-fluoro-3-nitrophenyl isocyanate with LiBr/Bu₃PO in xylene in analogy to US 4128654, Ex.2) (1.20 g, 3.75 mmol) and ethyldiisopropylamine (DIEA, 1.91 ml, 4.13 mmol) were dissolved in DMSO (70 ml), mixed with a secondary amine (1.1 eq, amine component 1) and reacted at 55°C for 5 h. TentaGel SAM resin (5.00 g, 0.25 mmol/g) was added to this solution and reacted at 75°C for 48 h. The resin was filtered and repeatedly washed with methanol (MeOH), dimethylformamide (DMF), MeOH, dichloromethane (DCM) and diethyl ether and dried. The resin (5.00 g) was suspended in dichloromethane (80 ml), mixed with DIEA (10 eq) and 5-chlorothiophene-2-carbonyl chloride [prepared by reacting 5-chlorothiophene-2-carboxylic acid (5 eq) and 1-chloro-1-dimethylamino-2-methylpropene (5 eq) in DCM (20 ml) at room temperature for 15 minutes] and reacted at room temperature for 5 h. The resulting resin was filtered and washed repeatedly with MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The resin was then suspended in DMF/water (v/v 9:2, 80 ml), mixed with SnCl₂*2H₂O (5 eq) and

20

25

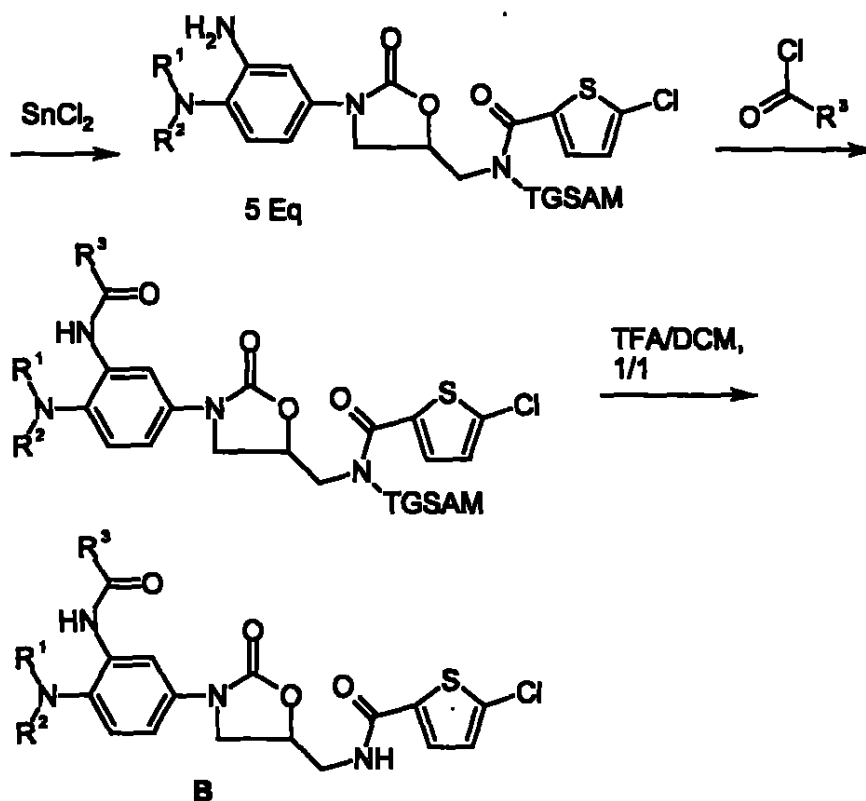
30

- reacted at room temperature for 18 h. The resin was again washed repeatedly with MeOH, DMF, water, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. This resin was suspended in DCM, mixed with DIEA (10 eq) and, at 0°C, with an acid chloride (5 eq of acid derivative 1) and reacted at room temperature overnight. Before the reaction, carboxylic acids were converted into the corresponding acid chlorides by reacting with 1-dimethylamino-1-chloro-2-methylpropene (1 eq, based on the carboxylic acid) in DCM at room temperature for 15 min. The resin was washed repeatedly with DMF, water, DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. Where Fmoc-protected amino acids were used as acid derivative 1, the Fmoc-protective group was eliminated in the last reaction step by reacting with piperidine/DMF (v/v, 1/4) at room temperature for 15 minutes, and the resin was washed with DMF, MeOH, DCM and diethyl ether and dried. The products were then cleaved off the solid phase with trifluoroacetic acid (TFA)/DCM (v/v, 1/1), the resin was filtered off, and the reaction solutions were evaporated. The crude products were filtered through silica gel (DCM/MeOH, 9:1) and evaporated in order to obtain a set of products B.



212
215

- 124 -

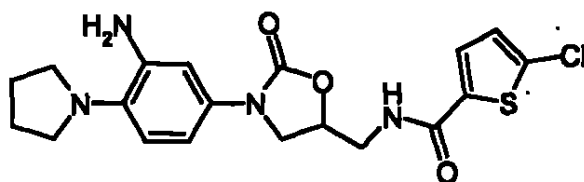


5 Compounds prepared by solid phase-assisted synthesis:

Example 172

N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

10



15

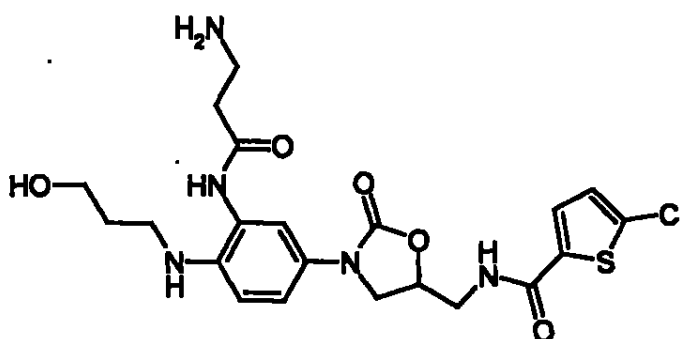
5 g (1.25 mmol) of TentaGel SAM resin were reacted with pyrrolidine as amine derivative 1 in analogy to the general procedure for preparing the derivatives B. The aniline obtained after reduction with $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ was eliminated from the solid phase, without a further acylation step, and evaporated. The crude product was

partitioned between ethyl acetate and NaHCO_3 solution, and the organic phase was salted out with NaCl , decanted and evaporated to dryness. This crude product was purified by vacuum flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 3:1 – 1:2).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

Example 173

- 10 N-[(3-{3-(β -Alanyl)amino)-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

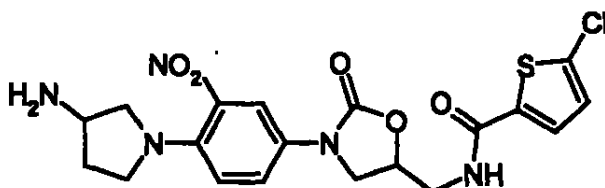


- 15 5 g (1.25 mmol) of TentaGel SAM resin were reacted with azetidine as amine derivative 1 and Fmoc- β -alanine as acid derivative 1 in analogy to the general procedure for preparing the derivatives B. The crude product obtained after elimination was stirred in methanol at room temperature for 48 h and evaporated to dryness. This crude product was purified by reversed phase HPLC with a water/TFA/acetonitrile gradient.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

Example 174

N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide



5

130 mg (32.5 μ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with *tert*-butyl 3-pyrrolidinylcarbamate as amine derivative 1 in analogy to the general procedure for preparing the derivatives B. The nitrobenzene derivative obtained after acylation with 5-chlorothiophenecarboxylic acid was eliminated from the solid phase and evaporated. This crude product was purified by reversed phase HPLC with a water/TFA/acetonitrile gradient.

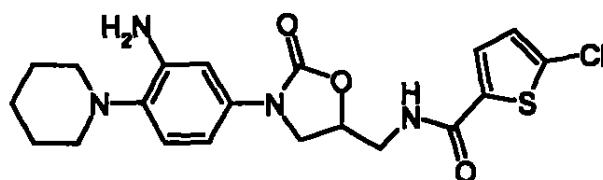
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OH): 2.07-2.17, m, 1 H; 2.39-2.49, m, 1 H; 3.21-3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50-3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88-4.00, m, 2 H; 4.14-4.21, t, 1 H; 4.85-4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

15

Example 175

N-({3-[3-amino-4-(1-piperidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

20



130 mg (32.5 μ mol) of TentaGel SAM resin were reacted with piperidine as amine derivative 1 in analogy to the general procedure for preparing the derivatives B. The

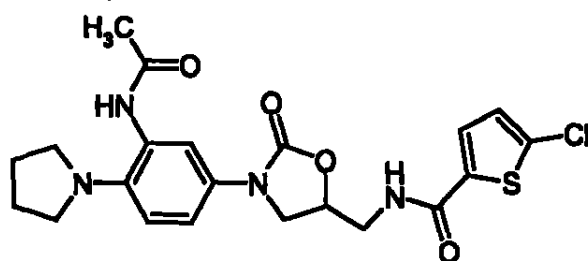
25

aniline obtained after reduction was eliminated, without a further acylation step, from the solid phase and evaporated. This crude product was purified by reversed phase HPLC with a water/TFA/acetonitrile gradient.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

Example 176

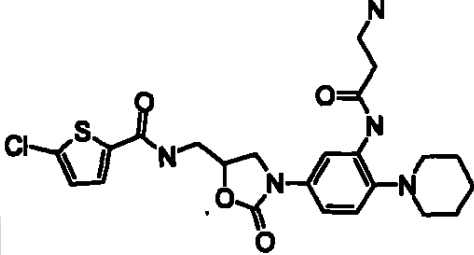
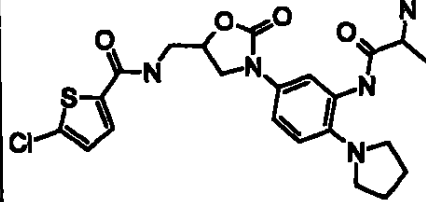
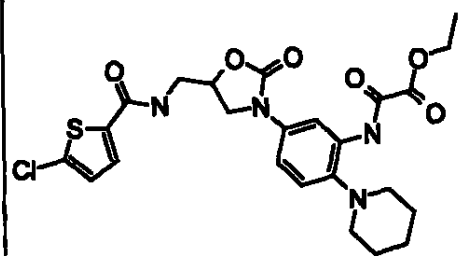
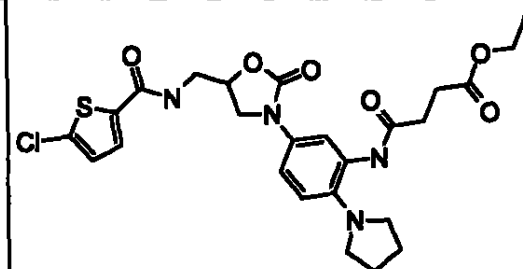
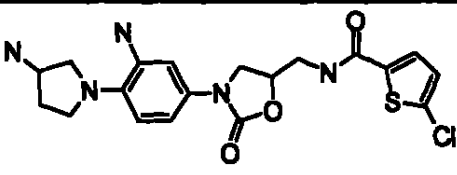
N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chloro-2-thiophenecarboxamide

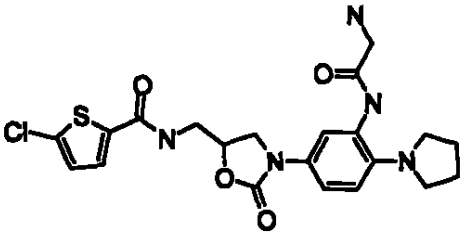
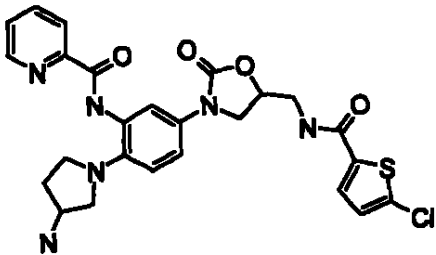
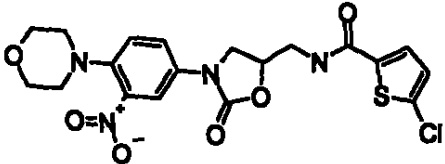
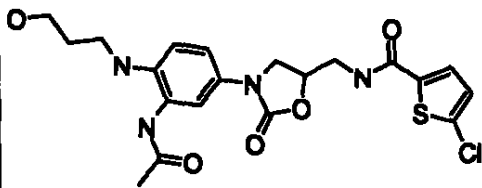
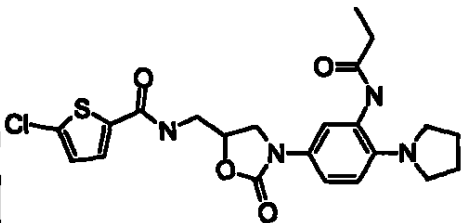
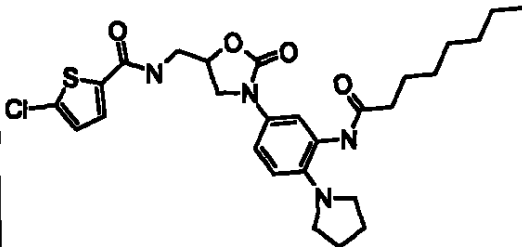


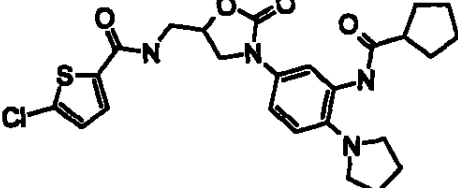
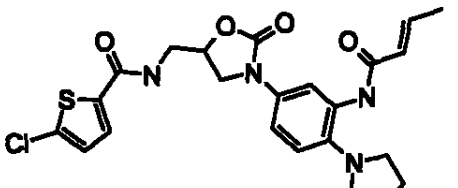
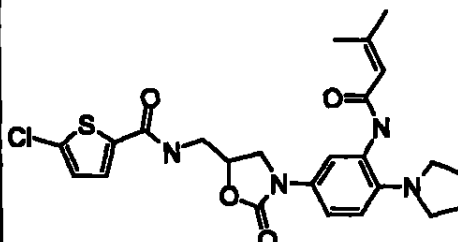
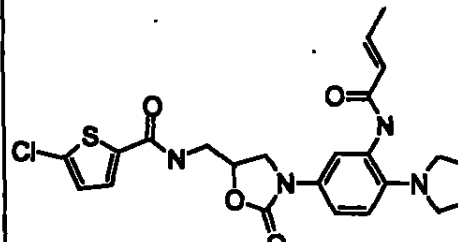
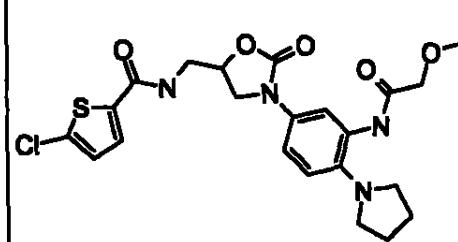
130 mg (32.5 μmol) of TentaGel SAM resin were reacted with pyrrolidine as amine derivative 1 and acetyl chloride as acid derivative 1 in analogy to the general procedure for preparing the derivatives B. The crude product was partitioned between ethyl acetate and NaHCO₃ solution, and the organic phase was salted out with NaCl, decanted and evaporated to dryness. This crude product was purified by vacuum flash chromatography on silica gel (dichloromethane/ethyl acetate, 1:1-0:1).

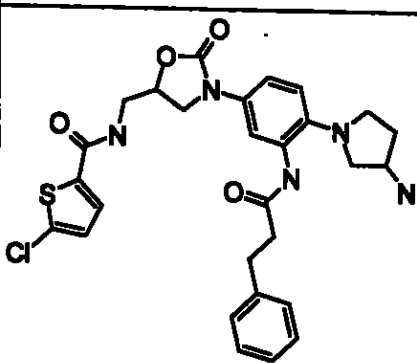
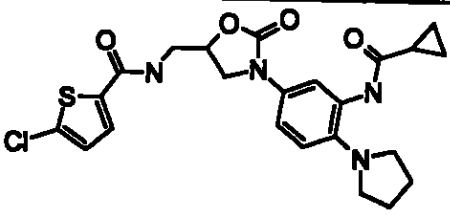
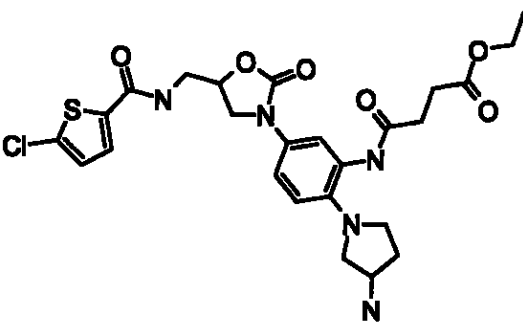
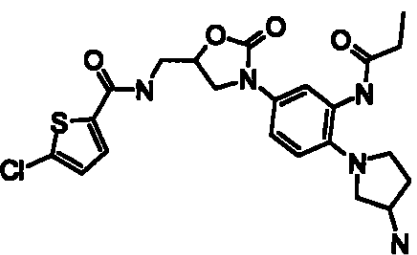
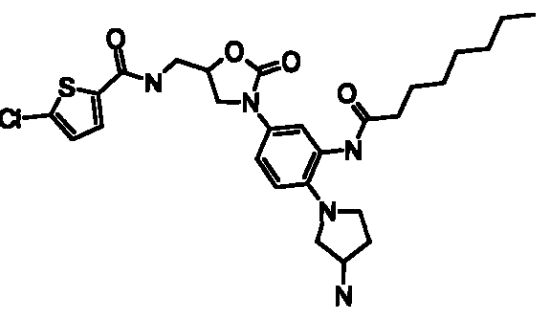
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OH): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20–3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

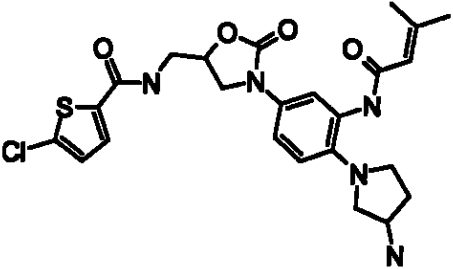
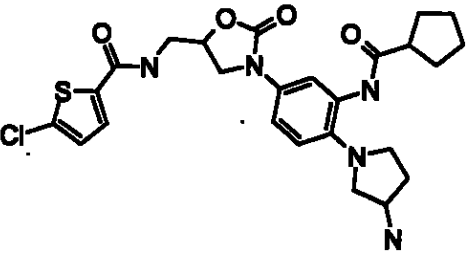
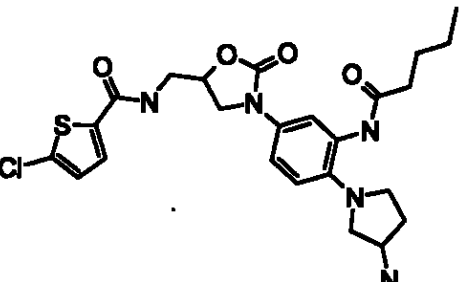
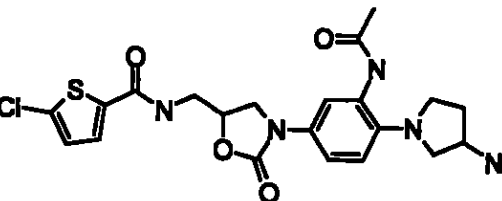
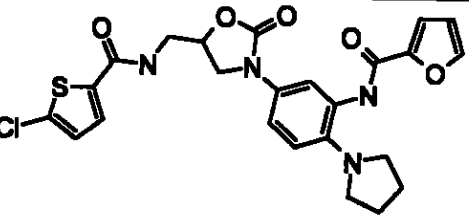
The following compounds were prepared in analogy to the general procedure.

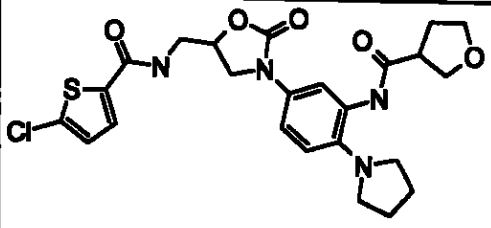
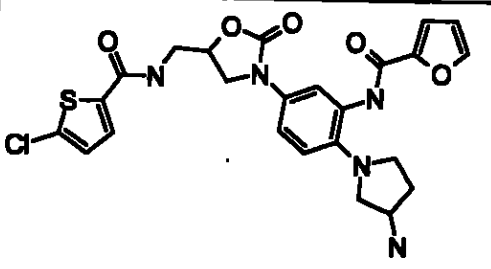
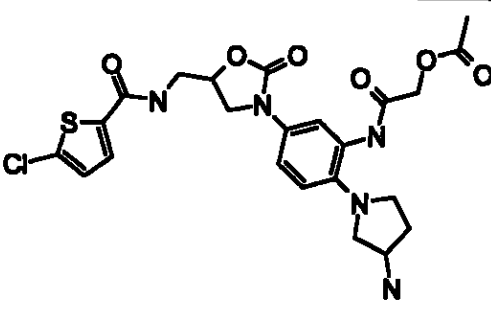
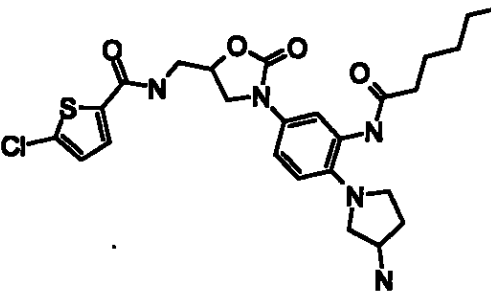
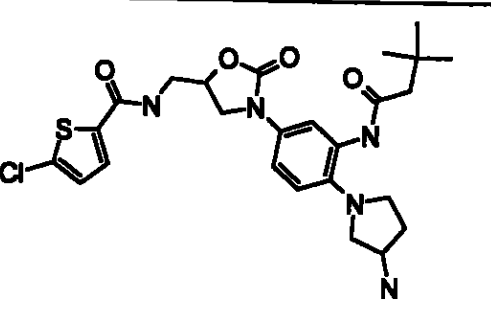
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
177		2.62	79.7
178		2.49	83.7
179		4.63	46.7
180		3.37	44.8
181		2.16	83

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
182		2.31	93.3
183		2.7	100
184		3.91	51
185		2.72	75.2
186		3.17	46
187		4.61	50.2

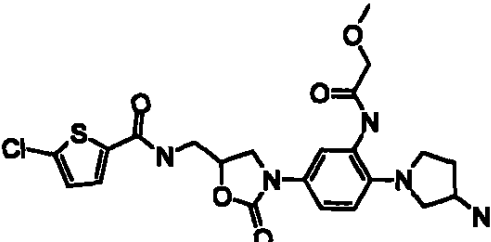
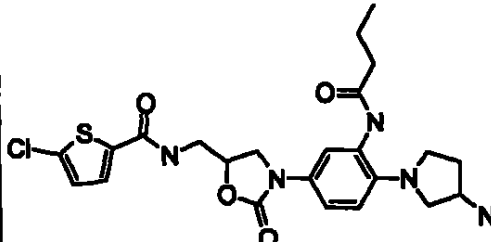
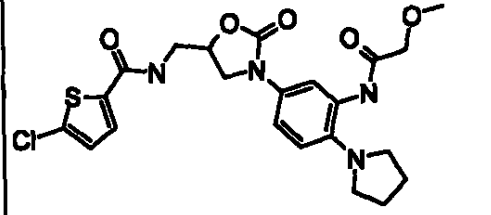
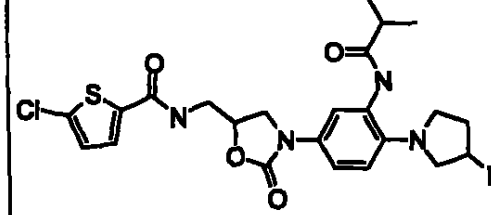
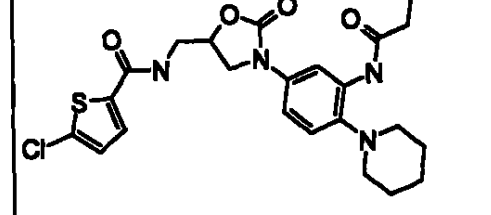
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
188		3.89	56.6
189		3.37	52.9
190		3.6	63.9
191		2.52	70.1
192		3.52	46.6

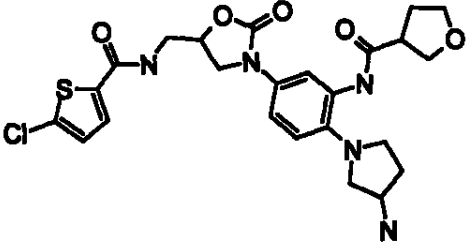
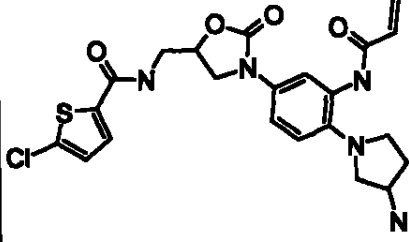
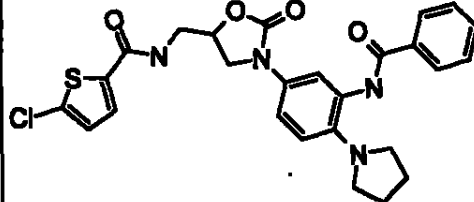
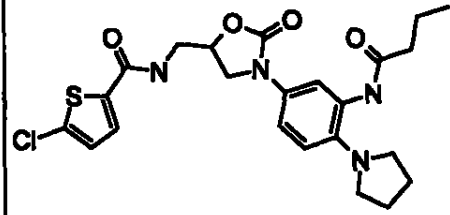
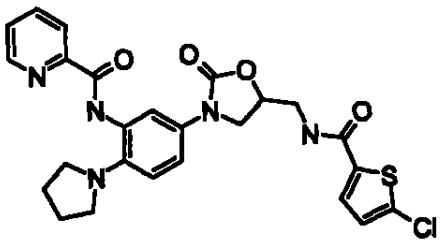
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
193		2.87	50.1
194		3.25	71.1
195		2.66	67
196		2.4	52.1
197		3.13	48.9

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
198		2.67	75.5
199		2.72	65.7
200		2.71	57.3
201		2.22	100
202		3.89	75.7

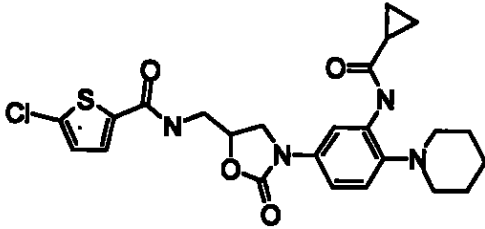
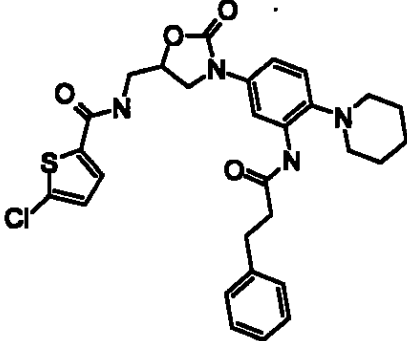
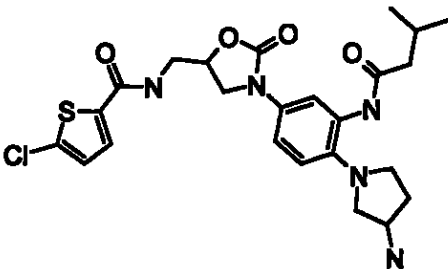
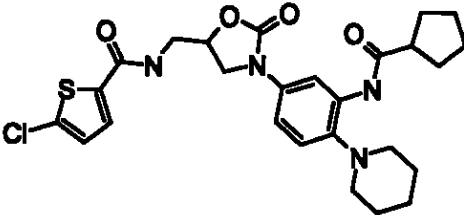
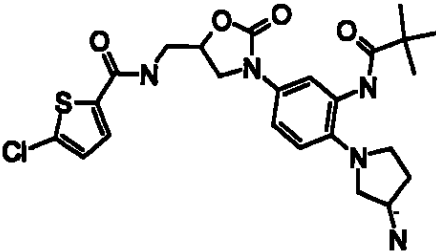
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
203		3.19	49.6
204		2.55	88.2
205		2.44	68.6
206		2.86	71.8
207		2.8	63.6

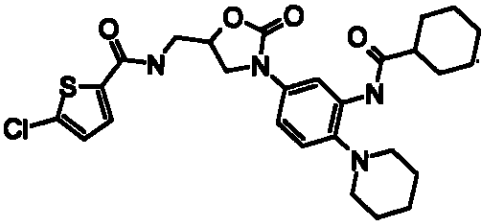
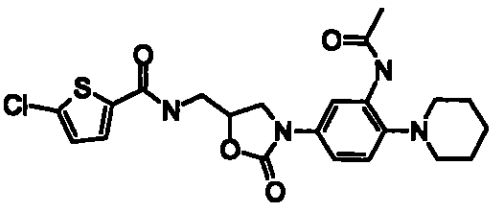
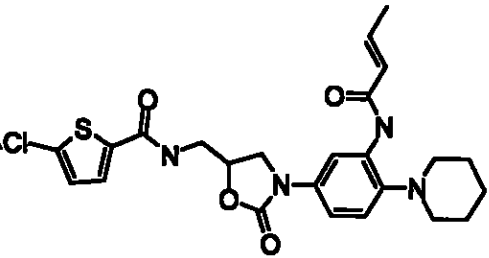
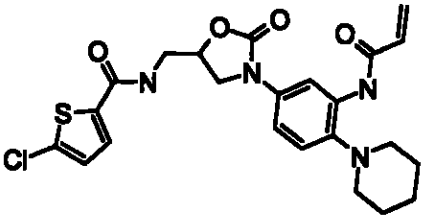
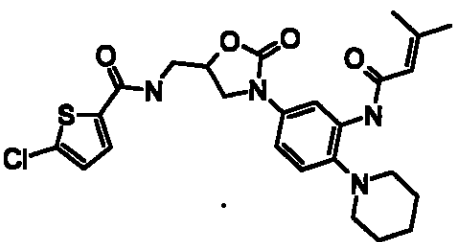
25/27

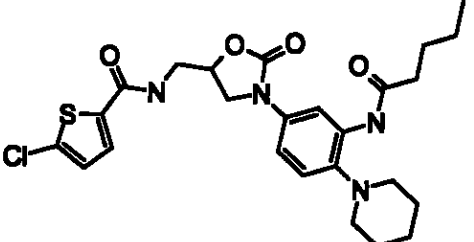
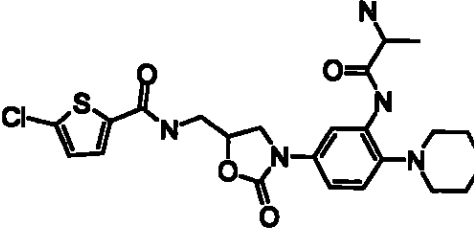
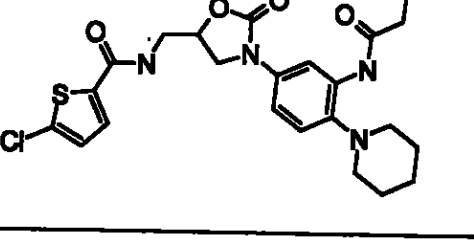
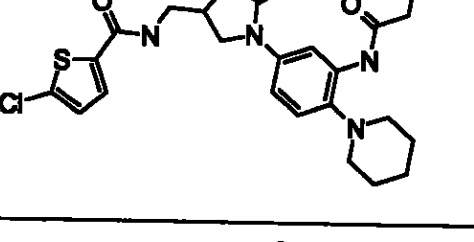
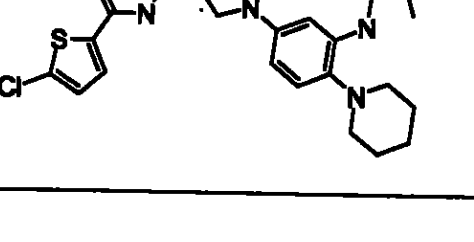
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
208		2.41	77
209		2.56	67.9
210		3.67	78.4
211		2.54	69.8
212		3.84	59.2

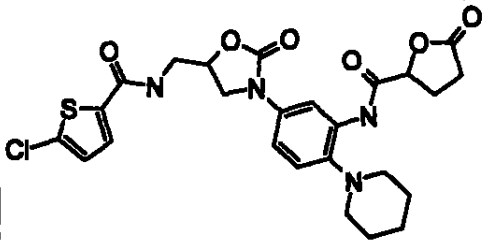
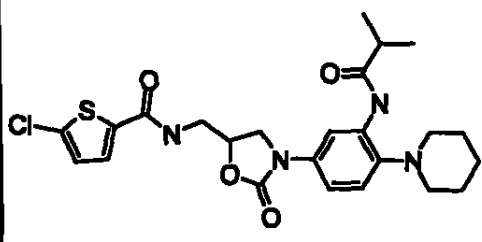
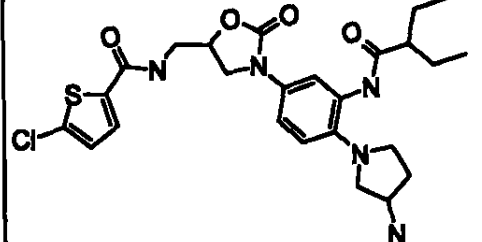
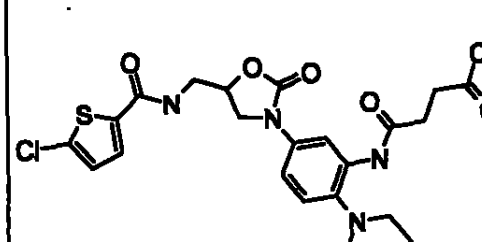
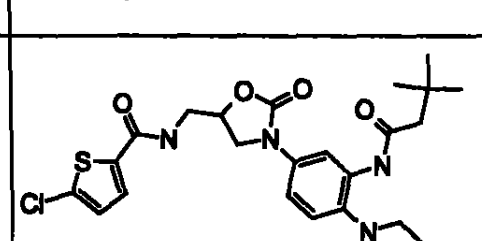
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
213		2.41	67.8
214		2.41	75.4
215		4.01	81.3
216		3.46	49.5
217		4.4	60.2

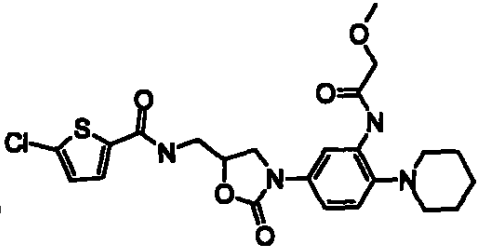
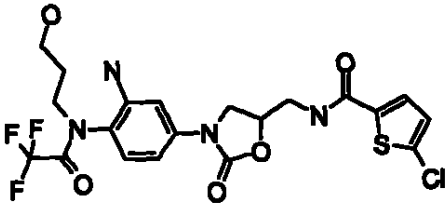
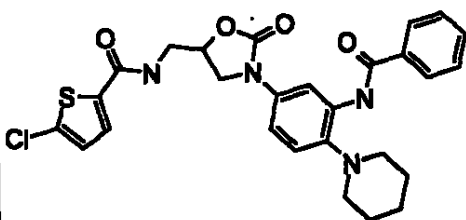
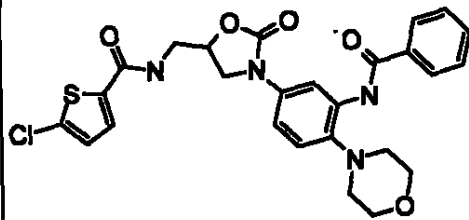
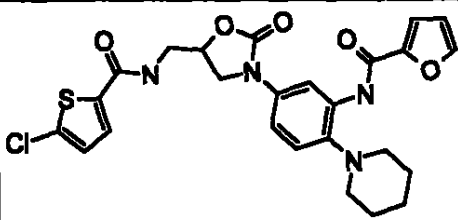
227 18

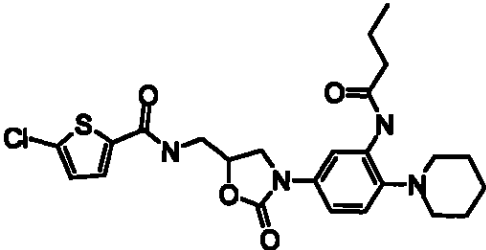
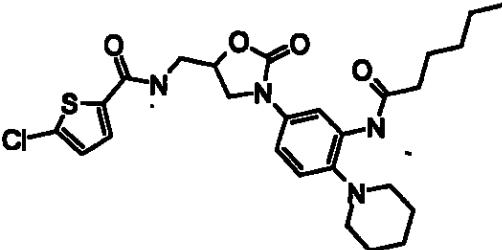
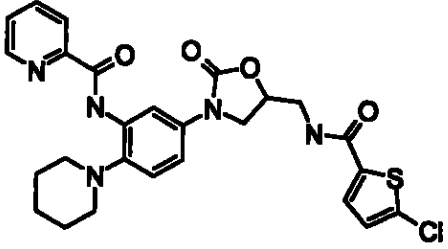
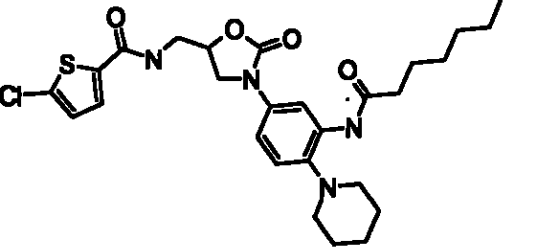
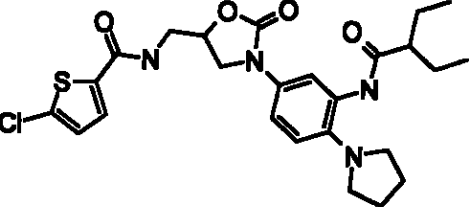
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
218		3.79	70.9
219		4.57	51.5
220		2.68	100
221		4.53	63.5
222		2.66	89.2

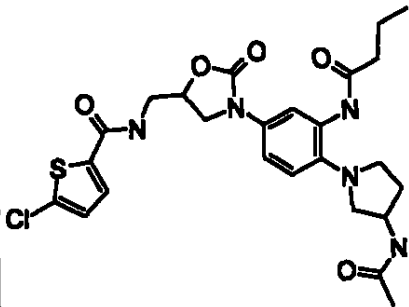
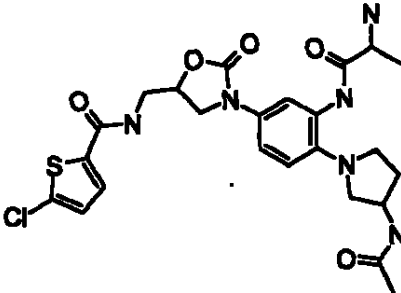
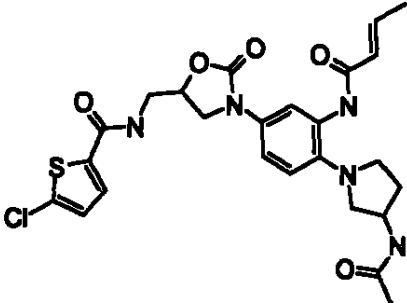
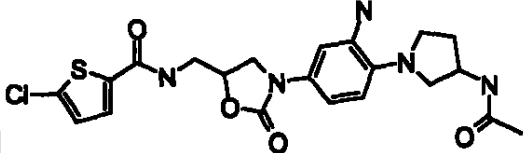
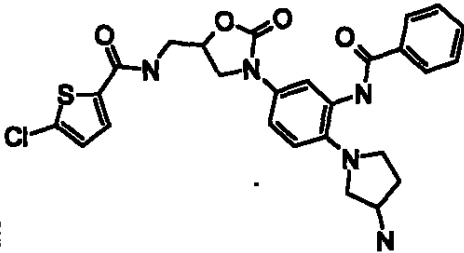
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
223		4.76	69.3
224		3.45	77.4
225		3.97	63.2
226		3.94	61.4
227		4.15	66.3

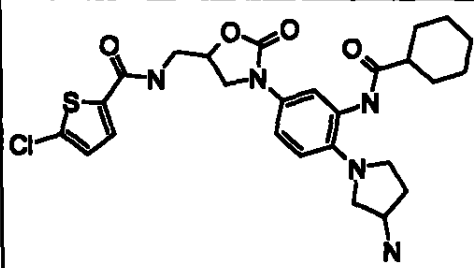
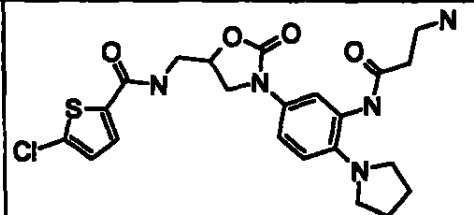
Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
228		4.41	55.1
229		2.83	41.1
230		2.7	83
231		4.39	64.2
232		4.85	74.9

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
233		4.17	41
234		4.21	61.8
235		2.75	100
236		3.94	50
237		4.65	75.8

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
238		4.4	75.3
239		4.24	62.2
240		4.76	75.1
241		4.17	72.5
242		4.6	74.8

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
243		4.12	51.6
244		4.71	56.2
245		4.86	62
246		5.23	58.3
247		4.17	72.4

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
248		3.35	59.6
249		2.41	60.3
250		3.31	65.2
251		2.86	36.5
252		2.69	89.8

Example	Structure	Ret. time	HPLC [%]
253		2.81	67.4
254		2.19	75.4

5 All products of the solid phase-assisted synthesis were characterized by LC-MS. The following separation system was routinely used for this: HP 1100 with UV detector (208 – 400 nm), 40°C oven temperature, Waters Symmetry C18 column (50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m), mobile phase A: 99.9% acetonitrile/0.1% formic acid, mobile phase B: 99.9% water/0.1% formic acid; gradient:

Time	A: %	B: %	Flow rate
0.00	10.0	90.0	0.50
4.00	90.0	10.0	0.50
6.00	90.0	10.0	0.50
6.10	10.0	90.0	1.00
7.50	10.0	90.0	0.50

10 The substances were detected by means of a Micromass Quattro LCZ MS, ionization: ESI positive/negative.

235

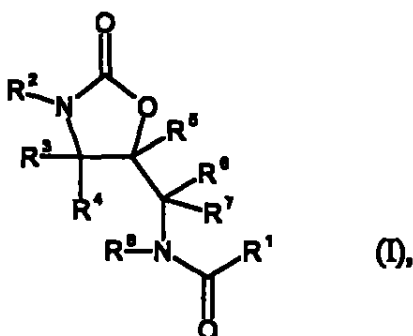
The radical(s) $\text{—}\text{N}\text{—}$, $\text{—}\text{N}\text{—}$ or —O— present in the structures detailed above always

mean a $\begin{array}{c} \text{—}\text{N}\text{—} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, —NH_2 or —OH function.

Claims

1. A combination comprising

5 A) at least one compound of the formula (I)



in which

10 R^1 is 2-thiophene which is substituted in position 5 by a radical from the group of chlorine, bromine, methyl or trifluoromethyl,

15 R^2 is D-A:

where:

the radical "A" is phenylene;

the radical "D" is a saturated 5- or 6-membered heterocycle which is linked via a nitrogen atom to "A",

20 which has a carbonyl group in direct vicinity to the linking nitrogen atom, and

in which a ring carbon member may be replaced by a heteroatom from the series S, N and O;

25 where

237

the group "A" defined above may optionally be substituted once or twice in the meta position relative to the linkage to the oxazolidinone by a radical from the group of fluorine, chlorine, nitro, amino, trifluoromethyl, methyl or cyano,

5

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 are hydrogen,

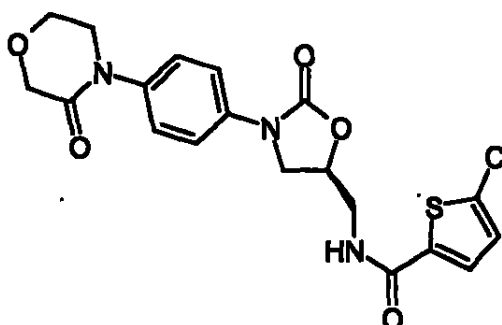
the pharmaceutically acceptable salts, hydrates, prodrugs thereof for mixtures thereof

10

and

B) at least one further active pharmaceutical ingredient.

- 15 2. A combination as claimed in claim 1, characterized in that the compound A) is 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide of the formula



20

its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, prodrugs or mixtures thereof.

3. A combination as claimed in claim 1 or 2, whose further active pharmaceutical ingredients B) are platelet aggregation inhibitors,

anticoagulants, fibrinolytics, lipid-lowering agents, coronary therapeutic agents and/or vasodilators.

4. A process for producing the combinations as claimed in claims 1 to 3,
5 characterized in that oxazolidinones of the formula (I) and combination active ingredients are combined or prepared in a suitable way.
5. A combination as claimed in claims 1 to 3 for the prophylaxis and/or
10 treatment of disorders.
6. A medicament comprising at least one combination as claimed in claims 1 to
3 and, where appropriate, further active pharmaceutical ingredients.
7. A medicament comprising at least one combination as claimed in claims 1 to
15 3 and one or more pharmacologically suitable excipients and/or carriers.
8. The use of combinations of claims 1 to 3 for producing a medicament for the
prophylaxis and/or treatment of thromboembolic disorders.
9. The use of combinations of claims 1 to 3 for producing a medicament for the
20 prophylaxis and/or treatment of myocardial infarction, angina pectoris
(including unstable angina), sudden heart death, reocclusions and restenoses
after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transient ischemic attacks,
peripheral arterial occlusive diseases, pulmonary embolisms or deep venous
25 thromboses.